This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

*QP
515
O65

UC-NRLF
$B 118 386

OPPENHEIMER

YC110327

THE LIBRARY
OF
THE UNIVERSITY
OF CALIFORNIA

PRESENTED BY
PROF. CHARLES A. KOFOID AND
MRS. PRUDENCE W. KOFOID

SAMMLUNG VIEWEG

TAGESFRAGEN AUS DEN GEBIETEN
DER NATURWISSENSCHAFTEN
UND DER TECHNIK

RB

Heft 22

Stoffwechselfermente

Von

Carl Oppenheimer
Dr. med. et phil.

FRIEDR. VIEWEG & SOHN, BRAUNSCHWEIG

Die **„Sammlung Vieweg"** hat sich die Aufgabe gestellt, Wissens- und Forschungsgebiete, Theorien, chemisch-technische Verfahren usw., die im Stadium der Entwicklung stehen, durch zusammenfassende Behandlung unter Beifügung der wichtigsten Literaturangaben weiteren Kreisen bekanntzumachen und ihren **augenblicklichen Entwicklungsstand zu beleuchten.** Sie will dadurch die Orientierung erleichtern und die Richtung zu zeigen suchen, welche die weitere Forschung einzuschlagen hat.

Verzeichnis der bisher erschienenen Hefte siehe 3. und 4. Umschlagseite.

Als Herausgeber der einzelnen Gebiete, auf welche sich die Sammlung Vieweg zunächst erstreckt, sind tätig und zwar für:

Physik (theoretische und praktische, und mathematische Probleme):

Herr Professor **Dr. Karl Scheel,** Physikal.-Techn. Reichsanstalt, Charlottenburg;

Kosmische Physik (Astrophysik, Meteorologie und wissenschaftliche Luftfahrt — Aerologie — Geophysik):

Herr Geh. Ober-Reg.-Rat Professor **Dr. med. et phil. R. Assmann** in Gießen;

Chemie (Allgemeine, Organische und Anorganische Chemie, Physikal. Chemie, Elektrochemie, Technische Chemie, Chemie in ihrer Anwendung auf Künste und Gewerbe, Photochemie, Metallurgie, Bergbau):

Herr Professor **Dr. B. Neumann,** Techn. Hochschule, Breslau;

Technik (Elektro-, Maschinen-, Schiffbautechnik, Flugtechnik, Motoren, Brückenbau):

Herr Professor **Dr.-Ing. h. c. Fritz Emde,** Techn. Hochschule, Stuttgart;

Biologie (Allgemeine Biologie der Tiere und Pflanzen, Biophysik, Biochemie, Immunitätsforschung, Pharmakodynamik, Chemotherapie):

Herr Professor **Dr. phil. et med. Carl Oppenheimer,** Berlin-Grunewald.

Stoffwechselfermente

Von

Prof. Carl Oppenheimer
Dr. phil. et med.
Berlin-Grunewald

Braunschweig
Druck und Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn
1915

Alle Rechte vorbehalten.

Copyright, 1915, by Friedr. Vieweg & Sohn,
Braunschweig, Germany.

k- QP 515
O65
Bi.
Lib.

Vorwort.

Die Forschungen über die Stoffwechselfermente bilden heute ein zwar noch junges, aber bevorzugtes Feld der Biochemie. Noch sind nicht allzu viele vollkommen sichere Tatsachen auf experimentellem Wege gefunden worden. Dazu ist die Materie an sich für die kurze Zeit der Bearbeitung zu spröde gewesen, und insbesondere fehlt es noch an neuen fruchtbringenden Methoden; es ist noch sehr viel von dem, was wir in den folgenden Blättern mitzuteilen haben werden, auf Hypothesen und Analogien gegründet. Aber andererseits ist das, was wir schon wissen, und das, was wir auf Grund hypothetischer Annahmen mit ziemlicher Sicherheit zu wissen glauben, so wichtig und führt so bis in den innersten Kern der grundlegenden Stoffwechselfragen und der Chemie des Lebens überhaupt hinein, daß man es wohl verantworten kann, in eine Sammlung wie die vorliegende, die ja gerade die aktuellen Tagesfragen der Naturwissenschaft behandeln soll, auch ein Kapitel über die Stoffwechselfermente einzureihen. Dies ist um so mehr berechtigt, als die große Mehrzahl der hier klar gestellten Tatsachen und Gedanken, trotz ihrer großen Bedeutung für die allgemein biologischen Fragen, in naturwissenschaftlichen Kreisen so gut wie gänzlich unbekannt zu sein pflegen.

Berlin-Grunewald, im Mai 1915.

Carl Oppenheimer.

M373269

Inhaltsverzeichnis.

Über Stoffwechselfermente 1
I. Wesen und Begriffsbestimmung 1
II. Die Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel 21
Abbau der Zucker 53
Die Oxydasen 75
III. Bedeutung der Fermente für die Pathologie; die Abwehrfermente 80
Literatur 92

Über Stoffwechselfermente.

I. Wesen und Begriffsbestimmung.

Der Begriff der Stoffwechselfermente beginnt sich seit einigen Jahren aus einem ziemlich dichten Nebel unklarer Vorstellungen und verschiedener Definitionen herauszuschälen. Erst die letzten Fortschritte der experimentellen Forschung ermöglichen es, dieses Gebiet einigermaßen zu umgrenzen, wenn auch heute noch mit mehreren Hypothesen unbedingt gerechnet werden muß, zu deren Ausfüllung die tatsächlichen Befunde noch nicht völlig hinreichen.

Dieser neue Begriff der Stoffwechselfermente begegnet sich in vielen Punkten mit dem älteren, ebenfalls schon vielfach umstrittenen und ziemlich unklaren Begriff der intrazellulären Fermente. Und dieser wiederum ist in gewissem Sinne hervorgegangen aus dem noch älteren und heute aufgegebenen Begriff der „geformten" oder organisierten Fermente. Die Entwickelung dieser Dinge ist am besten historisch zu begreifen, und wir können in diesen Exkurs gleichzeitig auch die notwendigsten allgemeinen Vorbemerkungen über Art und Natur der Fermente einfügen. Name und Begriff des „Fermentes" ist ursprünglich eng und untrennbar mit den sogenannten Gärungserscheinungen verbunden. Fermentatio nannte man schon im Altertum den Vorgang der Gärung, der insbesondere zur Darstellung alkoholischer Getränke aus zuckerhaltigen Flüssigkeiten führt; und „Fermentum" nannte man eben die rätselhafte Ursache des Vorganges. Irgend welche chemischen Vorstellungen konnten sich an diesen Begriff nicht knüpfen, da erst am Ende des 18. Jahrhunderts durch die Forschungen von Lavoisier der Hauptvorgang der alkoholischen Gärung erforscht wurde, der darin besteht, daß sich aus Traubenzucker Alkohol und Kohlensäure in fast gleichen Mengen bilden.

Aber auch nachdem die chemische Erforschung durch Lavoisier und vor allen Dingen Gay-Lussac weiterhin gefördert war, konnte man sich von der Ursache, die zu diesen Prozessen führt, noch keine Vorstellung machen. Man sah zwar, daß die Gärprozesse in Beziehung stehen zu jenem merkwürdigen eiweißreichen Bodensatz, der sich in alkoholischen Getränken vorfindet, und den wir heute als Hefe bezeichnen; man hatte aber von der wahren Natur dieser Hefe keine Kenntnis, und so blieb denn auch der Begriff des Fermentes noch im Rätselhaften stecken. Man sah wohl, daß sich unter dem Einfluß dieses Fermentes Zerfallsvorgänge abspielen, die ohne seine Gegenwart nicht eintreten; und der große schwedische Chemiker Berzelius umschrieb diese Tatsache dadurch, daß er sagte, das Ferment wirke als eine „Kontaktsubstanz", ohne deren Gegenwart eben der betreffende Vorgang sich nicht vollzieht. So blieb das Wesen der Fermentvorgänge vollständig im Dunkeln, bis um das Jahr 1837 wesentlich neue Kenntnisse erworben wurden. Einerseits erkannte man nämlich, daß dieses rätselhafte Fermentum, die Hefe, nichts anderes ist als eine Anhäufung lebender kleinster pflanzlicher Organismen, eine Ansicht, die, lange auf das heftigste bekämpft, schließlich durch die Forschungen Pasteurs zur absoluten Sicherheit erhoben wurde. Andererseits aber entdeckten die deutschen Chemiker Liebig und Wöhler einen ganz anders gearteten Vorgang, dessen Ähnlichkeit mit den Fermentwirkungen ihnen so augenscheinlich vorkam, daß sie ihn ohne weiteres nunmehr auch als einen Fermentvorgang bezeichneten. Sie fanden nämlich in dem Samen der bitteren Mandel einen Stoff, das Amygdalin, der, an sich beständig, durch die Einwirkung eines gleichzeitig mit ihm in den Samen vorhandenen zweiten Stoffes, den die Forscher als Emulsin bezeichneten, in seine Bestandteile zerfällt. Kurze Zeit darauf entdeckte wiederum der deutsche Forscher Schwann einen ganz ähnlichen Vorgang, indem er zeigte, daß sich auch im Magensaft ein solches Ferment vorfindet, das imstande ist, Eiweißkörper aufzulösen und zu spalten, und dem er den Namen Pepsin gab. Und wiederum kurze Zeit darauf fand der Franzose Corvisart auch in der Bauchspeicheldrüse ein solches Ferment, das Eiweißkörper spaltet und dem er den Namen Trypsin gab. Ein viertes endlich, die Diastase, wurde ungefähr zu derselben Zeit in verschiedenen Samen aufgefunden, das die

Stärke in Zucker aufspaltet. Alle diese Stoffe benannte man nun auch als Fermente und stellte sie in völlige Analogie zu dem zuerst bekannten Ferment der Hefe und einigen ähnlichen, die andere Gärungserscheinungen hervorrufen. Hier wie dort sollte eine Kontaktsubstanz im Berzeliusschen Sinne vorhanden sein, die durch eine bis dahin rätselhafte Wirkung eben jene Aufspaltung der Stoffe verursachte. Nun zeigte es sich aber bald, und wurde durch die Arbeiten Pasteurs unwiderleglich bewiesen, daß bei einem Teil dieser Vorgänge eben nicht rätselhafte chemische Substanzen tätig sind, sondern lebende Zellen; und die Pasteursche Schule faßte die Gärungserscheinungen als nichts anderes auf, denn als einen Stoffwechsel dieser Hefezellen. Trotzdem blieb aber der Name Ferment für die beiden Kategorien von Vorgängen erhalten, sowohl für die Vorgänge, die sich mit Hilfe lebender Hefezellen vollziehen, wie auch für die rein chemischen in den Säften und Extrakten ohne Anwesenheit lebender Zellen vor sich gehenden Prozesse, die durch das Pepsin, das Trypsin oder die Diastase verursacht werden. Damit deckte nun aber der Begriff Ferment eigentlich zwei grundverschiedene, scheinbar gar nicht miteinander in Berührung stehende Kreise von Erscheinungen. Man konnte sich aber trotzdem nicht entschließen, der Logik der Tatsachen nachzugehen und den Fermentbegriff auf die eine oder die andere Reihe von Erscheinungen zu beschränken, die andere dagegen mit einem anderen Namen zu bezeichnen. Man half sich vielmehr mit dem recht mangelhaften Auskunftsmittel, daß man zwar nach wie vor beide Dinge als Fermente bezeichnete, sie aber als geformte oder organisierte Fermente und als lösliche Fermente oder, wie Kühne sie später nannte, Enzyme unterschied. Als geformte Fermente bezeichnete man also die Hefen und, wie sich sehr bald herausstellte, auch eine Reihe von Bakterien, die z. B. die Milchsäuregärung hervorrufen. Als ungeformte Fermente oder Enzyme benannte man die erwähnten löslichen Fermente, die ohne Anwesenheit lebender Zellen ihre Tätigkeit vollziehen, und zu denen im Laufe der Forschung bald noch einige weitere hinzutraten. So z. B. ein Ferment, das spezifisch auf Rohrzucker spaltend wirkt und das man als Invertin oder nach heutigem Sprachgebrauch als Invertase bezeichnet, und manche andere. Die Wirkung der löslichen oder unorganisierten Fermente mußte man versuchen rein chemisch zu begreifen und

Justus von Liebig stellte dafür eine im übrigen falsche und unhaltbare chemische Theorie auf, die er aber vergeblich auf das Studium der geformten Fermente anzuwenden bestrebt war. Auf diesem Gebiete wurde die rein chemische Anschauung durch die unwiderleglichen, insbesondere von Pasteur erbrachten Tatsachen vollkommen in den Hintergrund gedrängt, der die Rolle der geformten Fermente einfach auf die vitalen Prozesse der Hefezellen zurückführte und eine rein chemische Erklärung rundweg ablehnte. Damit war also der Fermentbegriff eigentlich hoffnungslos in zwei nicht mehr zu vereinigende Hälften auseinandergebrochen, und es erscheint geradezu verwunderlich, daß in all diesen sachlichen Streiten kaum der Versuch gemacht worden ist, diesen Begriff als ganz im allgemeinen veraltet und nicht mehr zu halten über Bord zu werfen. Die sachliche Scheidung jedenfalls schien unerschütterlich.

Die Enzyme sah man als frei sezernierte Produkte der Drüsenzellen an. Die geformten Fermente waren untrennbar verbunden mit der vitalen Integrität der sie beherbergenden Zellen. Zwar wurde mehrfach von vorausschauenden Forschern, so insbesondere von Moritz Traube und von Hoppe-Seyler die Überzeugung ausgesprochen, daß auch die Wirkung der sogenannten geformten Fermente, also der Gärungsmikroben, im letzten Grunde darauf beruhen müßte, daß eben auch diese Zellen Fermente produzierten, welche die fraglichen chemischen Umsetzungen bewirken, und daß der Unterschied zwischen den frei sezernierten Fermenten vom Typus des Pepsins und der Amylase des Speichels und diesen geformten Fermenten im Inneren der Hefezelle eben nur der wäre, daß es viel schwieriger ist, diese im Inneren der Zelle verankerten Fermente herauszubekommen. Es fand jedoch diese Lehre angesichts des siegreichen Vordringens der vitalen Anschauung keinen Widerhall: und damit war eigentlich, wie gesagt, eine prinzipielle und fundamentale Trennung zwischen den ungeformten Fermenten und den Gärungsorganismen kaum noch zu umgehen. So wirkte es denn geradezu wie eine befreiende Tat, als Eduard Buchner im Jahre 1897 eine Methode angab, mittels der es gelingt, ein Ferment aus der lebenden oder soeben abgetöteten Zelle zu isolieren, das geradezu als das Prototyp der geformten, d. h. vitalen Fermente angesehen wurde. Durch gewaltsame Zertrümmerung der Zellmembranen und Auspressen des so

erhaltenen Breies mit Hilfe sehr starker Drucke gelang es Buchner bekanntlich, aus der lebenden Hefezelle einen zellfreien Extrakt zu gewinnen, der nunmehr das lang gesuchte Ferment der alkoholischen Gärung, die Zymase in sich barg. Die Wirkung dieses Ergebnisses auf die allgemeine Anschauung über das Wesen der Fermente war eine ganz ungeheuer große. Mit einem Schlage war damit die Einheitlichkeit des Fermentbegriffes wieder hergestellt; man konnte nunmehr ihre Wirkung einerseits rein chemisch und ohne Berücksichtigung der vitalen Vorgänge in den Zellen untersuchen, und konnte andererseits gerade auf Grund dieser neu aufgenommenen rein chemischen Untersuchung der Fermentwirkung sich ein viel präziseres Bild von ihrer biologischen Bedeutung für alle lebenden Zellen machen.

Nachdem man dann in einfacher Konsequenz der Buchnerschen Arbeiten ähnliche Methoden auch auf andere tierische und pflanzliche Zellen angewandt hatte und damit neue, bisher nur der lebenden Zelle als solcher zugeschriebene Fermentwirkungen aufgedeckt hatte, entstand nun eben der neue Begriff der intrazellulären Fermente als sinngemäße Umwandlung des vorhergehenden Begriffes der geformten Fermente. Diesen Begriff der intrazellulären Fermente konstruierte man nunmehr in folgendem Gegensatz: Auf der einen Seite jene Fermente, die freiwillig von lebenden Zellen, zumeist von Zellen drüsiger Struktur abgesondert werden und in die Sekrete übergehen, um dort eine bestimmte physiologische Funktion zu erfüllen; auf der anderen Seite eine Reihe von Fermenten, die während des Lebens fest an die lebende Zelle, wahrscheinlich also an das Protoplasma selbst, gebunden sind und die Zelle niemals auf physiologischem Wege verlassen, also auch ihre Wirkung nur an solchen Substraten ausüben können, die in die Zelle selbst eindringen und erst dort mit den Fermenten in Berührung kommen. Indessen erwiesen die Fortschritte der Forschung doch, daß auch diese Zweiteilung noch nicht eine in jeder Beziehung befriedigende war. Dabei soll an dieser Stelle noch nicht einmal ein besonderer Wert darauf gelegt werden, daß das Festhaften der Fermente an den Zellen fast allgemein auch nur bedingt ist: es erwies sich sehr bald, daß manche Fermente zwar von der vollkommen gesunden und intakten lebenden Zelle festgehalten werden, daß dagegen schon geringfügige Störungen im Zellbetriebe oder geringfügige Schädigungen

der Zellmembran allein genügen, um einen Übertritt dieser Fermente in das umgebende Medium zu verursachen. Denn schließlich ist der Umstand, daß die geschädigte Zelle die Fermente mehr oder minder leicht abgibt, unwesentlich gegenüber der wichtigsten Tatsache, daß eben die vollkommen gesunde und normal arbeitende Zelle diese Fermente nicht abgibt, sondern daß ihre Tätigkeit eben nur intrazellulär vor sich geht. Der Grund vielmehr, warum man den Ausdruck intrazelluläre Fermente nach den neueren Forschungen nicht mehr streng festhalten kann, ist vielmehr ein wichtigerer, einer, der das Wesen dieses Begriffes tangiert. Es stellte sich nämlich mit einer außerordentlich großen Wahrscheinlichkeit heraus, daß ein Teil dieser Fermente auch ganz normal zur Erfüllung ihrer physiologischen Funktionen die Mutterzellen verläßt und eine Wirksamkeit nach außen hin beginnt. Es unterliegt wohl kaum einem Zweifel mehr, daß z. B. gewisse Fermente der weißen Blutkörperchen und auch gewisse Fermente der Organgewebe selbst zur Erfüllung bestimmter physiologischer Zwecke aus ihren (sei es intakten oder geschädigten) Mutterzellen austreten und in der Blutbahn oder sonstwo außerhalb der Zelle ihre Funktionen erfüllen. Damit war aber der Begriff des intrazellulären Fermentes ebenfalls wieder unscharf und unsicher geworden.

Und man tut wohl auch am besten, wenn man zur Gruppierung der Fermente nicht mehr diesen schwankenden Boden wählt, ob nämlich die Fermente ausschließlich innerhalb oder ausschließlich außerhalb oder zum Teil innerhalb und zum Teil außerhalb der Zelle ihre Hauptwirkung entfalten; denn man wird niemals mit Sicherheit entscheiden können, ob in der Tatsache, daß ein Ferment eine Zelle verläßt, nunmehr schon mit Sicherheit begründet liegt, daß die Zelle irgend eine Schädigung erfahren hat oder nicht, d. h. ob nicht auch unter Umständen ganz normale Zellen auch diejenigen Fermente in Wirklichkeit sezernieren können, die man sonst als Typen der intrazellulären Fermente angesprochen hat. In dieser Definition ist alles schwankender Boden, vor allen Dingen deswegen, weil eben der Begriff des „vollkommen normalen“ Zustandes der Zelle nicht zu fassen ist.

Es ist deshalb in den letzten Jahren, wie gesagt, ein anderes Einteilungsprinzip mehr und mehr in Aufnahme gekommen, das auf rein physiologischen und in diesem Sinne einwandfreien Unter-

scheidungen beruht, zum mindesten für die höheren Tiere, deren Studium ja für die praktische Physiologie die größte Bedeutung hat.

Diese neue Einteilung unterscheidet nämlich rein physiologisch die Verdauungsfermente von den Stoffwechselfermenten. Natürlich setzt diese Definition die scharfe Trennung des Begriffes des Stoffwechsels von dem der Verdauung voraus, eine Differenzierung, die leider noch nicht in allen Lehrbüchern der Physiologie durchgeführt wird. Wenn man aber streng sein will, so darf man unter Stoffwechsel eben nur den Gewebsstoffwechsel verstehen; und dann ist die Verdauung, die Vorbereitung der Nahrungsmittel im Darmkanal, eben nur eine Vorbedingung für den eigentlichen Stoffwechsel. Der Stoffwechsel beginnt nach dieser schärferen und allein richtigen Definition erst dann, sobald die Nahrungsmittel im Darmlumen ihren Schicksalen entgegengeführt sind. Er beginnt mit den eventuellen chemischen Umsetzungen, welche die Nährstoffe in der Darmwand selbst im Maße ihrer Resorption erfahren, umfaßt dann das Schicksal der Nährstoffe im Blut, ihren Transport zu den Zellen der eigentlichen Organgewebe und ihre Schicksale innerhalb dieser Gewebe selbst, bis die Nährstoffe entweder zu Kohlensäure und Wasser verbrannt und durch die Lungen ausgeschieden werden, oder als harnfähige letzte Abbauprodukte des Stoffwechsels den Nieren zugeführt werden, um von diesen dann auf den Harnwegen aus dem Körper entfernt zu werden. Nimmt man diese Grunddefinition des Stoffwechsels als gegeben an, so gruppieren sich nunmehr die Fermente in dieser biologischen Richtung außerordentlich einfach. Alle jene Fermente, die ausschließlich den Zwecken der Verdauung dienen und in die Verdauungssäfte übergehen, bezeichnet man als Verdauungsfermente, alle Fermente dahingegen, die bei den Transformationen der Nährstoffe in der Blutbahn oder in den Organgeweben ihre Tätigkeit ausüben, bezeichnet man als Stoffwechselfermente.

Es ist nunmehr ohne weiteres ersichtlich, daß diese Einteilung fast in allen Punkten zusammenfällt mit der früher gegebenen Einteilung in lösliche und intrazelluläre Fermente. Denn in der Tat sind alle diejenigen Fermente der höheren Tiere, die man als Enzyme oder als lösliche Fermente zu bezeichnen pflegt, Verdauungsfermente. Also die Amylase des Speichels, das Pepsin und Lab des Magensaftes, die verschiedenen Fermente der Bauchspeicheldrüse und der Darmdrüsen selbst. Es liegt dies ja auch

ohne weiteres begründet in ihrer physiologischen Funktion. Sie sollen ja nicht etwa Nährstoffpartikel, die in die Zelle eindringen, dort weiter verarbeiten, sondern sollen die groben Massen der Nahrungsmittel, die in den Magen und Darmkanal hineingelangen, selbst aufsuchen, sich mit ihnen vermischen und eben außerhalb der Zelle ihre Funktionen erfüllen. Infolgedessen verlangt es die Ökonomie des Organismus, daß diese Fermente frei sezerniert und in die Drüsenflüssigkeiten übergeführt werden. Es geht also der ältere Begriff der löslichen Fermente oder Enzyme fast restlos in in dem neuen Begriff der Verdauungsfermente auf.

Ganz ähnlich verhält es sich nun mit dem älteren Begriff der intrazellulären Fermente und dem neuen Begriff der Stoffwechselfermente. Auch diese sind fast vollkommen identisch. Hier liegt die Sachlage in der Norm durchaus so, daß die Nährstoffgruppen, die der Zelle zur Assimilation oder zur Freisetzung der verfügbaren Energie zugeführt werden, in die Zelle selbst eindringen und dort umgeformt werden. Desgleichen wird sich die weitere Funktion der Zellfermente, nämlich der Abbau der Zellsubstanzen selbst, wie er ständig mit der Energieumsetzung in der lebenden Zelle verknüpft ist, naturgemäß ebenfalls nur innerhalb der Zelle abspielen. Es werden also in der Norm alle Stoffwechselvorgänge sich innerhalb der Substanz der Zelle vollziehen, und werden deshalb auch nur die Mitwirkung intrazellulärer Fermente nötig haben.

Indessen hat, wie bereits erwähnt, diese Anschauung eine Lücke. Es erfordern doch unter Umständen die Zwecke und Ziele des Stoffwechsels das Freisetzen intrazellulärer Fermente, das Heraustreten aus dem engen Raum der Zelle, die Wirksamkeit nach außen hin. So unterliegt es keinem Zweifel, daß fremdartige Eiweißkörper, die auf irgend einem Wege, sei es infolge pathologischer Zustände oder infolge operativer willkürlicher Einführung solch fremden Eiweißes in die Blutbahn gelangen, daß solche fremden Eiweißkörper von Fermenten aufgegriffen und verdaut werden. Diese Fermente sind aber zweifellos nicht im strömenden Blut präformiert, sondern sie werden durchaus zu diesem speziellen Zwecke von irgendwelchen Zellen freigesetzt. In vielen Fällen werden es die weißen Blutzellen, die Leukozyten sein, die diese Fermente zur Abwehr von Schädigungen freisetzen. Es sprechen aber auch Beobachtungen dafür, daß auch unter

Umständen die Zellen der Organe von ihren vorhandenen Fermenten gewisse Mengen frei abgeben zur Erfüllung bestimmter physiologischer Zwecke. Näheres über diese Abwehrfermente im Sinne von Abderhalden werden wir später (S. 84) geben. Wir ersehen also schon aus diesen Andeutungen, daß es doch nicht zweckmäßig ist, den Begriff der Stoffwechselfermente mit dem der intrazellulären Fermente durchaus gleichzusetzen; daß es vielmehr aus rein biologischen Erwägungen zweckmäßig ist, den Begriff der intrazellulären Fermente ganz fallen zu lassen und sich eben rein biologisch an den Stoffwechselfermenten zu orientieren. Indessen gilt das, wie ohne weiteres ersichtlich, zunächst nur für die höheren Tiere, die einen ausgebildeten Verdauungsschlauch besitzen, mag dieser auch noch so einfach sein. Das Entscheidende ist, daß irgendwie Verdauungssäfte abgeschieden werden, in welche die Nahrungsstoffe hineingelangen, bevor sie mit den Zellen selbst in Berührung treten. Dagegen kann diese Unterscheidung für die einzelligen Lebewesen naturgemäß nicht gelten. Bei ihnen gibt es selbstverständlich nur Stoffwechselfermente. Denn wenn wir unter Stoffwechsel das direkte Eintreten der Nährstoffe in den Bereich der Zellen betrachten, so hat eben die Einzelzelle keine eigentliche Verdauung, sondern eben nur einen Stoffwechsel. Daß sich auch in der Einzelzelle gewisse Lokalisierungen der chemischen Vorgänge auffinden lassen, daß z. B. eine Art Vorverdauung in den Vakuolen der Infusorien usw. stattzufinden scheint, spricht nicht dagegen, denn wir können ja auch nicht ausschließen, daß sich solche speziellen Lokalisierungen in der Einzelzelle während der eigentlichen Stoffwechselvorgänge auch in den Zellen höherer Lebewesen vorfinden; ja wir müssen sogar, bei der Unzahl verschiedenartiger Fermente, welche die Zellen der höheren Lebewesen aufweisen, wohl auch hier irgend eine Ordnung und Gruppierung lokalisiert innerhalb der einzelnen Zelle annehmen, wenn wir darüber auch noch nicht allzuviel wissen. Mit der Auffassung, daß die sämtlichen Fermente der einzelligen Lebewesen naturgemäß Stoffwechselfermente sein müssen, stimmt nun auch die Tatsache, daß sie in der Norm fast durchweg intrazellulär begrenzt sind und die Zelle nur dann verlassen, wenn sie eben irgendwie geschädigt wird; oder aber die Zelle unter keinen Umständen spontan verlassen. So geht z. B. die Invertase, das rohrzuckerspaltende Ferment, aus der lebenden,

gesunden Hefezelle nicht heraus, wohl aber schon, wenn man sie irgendwie schädigt, z. B. durch Trocknen oder durch bestimmte Gifte. Dahingegen geht bekanntlich die Zymase, das alkoholbildende Ferment der Hefe aus der intakten Zelle gar nicht heraus, auch wenn sie geschädigt wird. Nicht viel anders schließlich wie mit den Einzelligen, steht es auch mit den Fermenten der höheren Pflanzen. Eine Verdauung im eigentlichen Sinne findet auch hier nur in Ausnahmefällen statt, denn die Nährstoffe der Pflanzen sind ja keine hochkomplexen Nahrungsmittel wie die tierischen, die erst vor der Aufnahme gespalten werden müssen, sondern sind einfache, leicht diffusible oder gasförmige Substanzen, die in die Zelle selbst sofort eindringen können und dort weiter verarbeitet werden. Und will andererseits die Pflanze zum Zwecke der Ausnutzung von Energie ihre Bestände flüssig machen, so handelt es sich ja stets um intrazellulär gelegene Reservedepots, wie die Stärke, die Fette und die Glykoside, so daß es sich auch hier stets nur um intrazelluläre Stoffwechselvorgänge handelt. Wirkliche Verdauungsfermente haben wir also eigentlich nur bei den höher organisierten Tieren zu verzeichnen.

Es ist auch noch aus einem anderen Grunde vorzuziehen, für diese Einteilung ein rein biologisches Prinzip zu wählen und die Begriffe frei sezernierte und intrazelluläre Fermente nicht mehr als Antinomien zu wählen. Eine andere Differenzierung als nach diesem biologischen Zweck können wir nicht auffinden. Es handelt sich in vielen Fällen um ganz genau dieselben Fermente, die in dem einen Fall, weil es gerade ihrer physiologischen Notwendigkeit entspricht, frei sezerniert werden, in einem anderen Fall ausschließlich intrazellulär wirksam sind. So ist z. B. ein irgendwie durchgreifender Unterschied zwischen den stärkespaltenden Fermenten der höheren Tiere, die in den Speichel und den Bauchspeichel übergehen, und den Fermenten, welche wir in den Organzellen tätig auffinden, nicht nachzuweisen; und ebenso steht es mit einigen ähnlichen Fermenten. Es soll sich also auch bei dieser Gegenüberstellung durchaus nicht etwa um eine Begriffsbestimmung der einzelnen Fermente an sich handeln, sondern diese Einteilung gewinnt überhaupt nur dann Wert, wenn wir die biologische Bedeutung der Fermente prüfen wollen; und auch insofern ist diese Einteilung eine logischere als die frühere. Wir wollen nur biologische Fragen stellen, nur die biologische Dignität

der einzelnen Fermentgruppen untersuchen, und deswegen ziehen wir eine rein biologische Einteilung vor, nämlich, wie gesagt, die Einteilung in Verdauungsfermente und in Stoffwechselfermente.

Die Probleme, die mit der Verdauung und mit der Bedeutung der Verdauungsfermente zusammenhängen, können heute im wesentlichen als gelöst angesehen werden. Zwar sind auch hier noch Teilfragen genug unentschieden. Es sei nur an die Funktion des Labfermentes im Magensaft und an den Mechanismus der Trypsinwirkung erinnert. Aber das sind eben nur Details, deren definitive Erledigung das Gesamtbild nicht mehr verändern kann. Wir wissen heute, daß die Verdauung im wesentlichen zwei Zwecke verfolgt, nämlich einerseits die Überführung unlöslicher und nicht resorptionsfähiger Stoffe der zugeführten Nahrungsmittel in eine Form, welche die Resorption durch die Darmwand ermöglicht; und ferner als noch wichtigeren Zweck der Verdauung die völlige Vernichtung der spezifischen Struktur der Nahrungsstoffe. Alle Nahrungsmittel sind ja, von den wenigen Ausnahmen der einfachen Salze und der einfachen Zuckerarten abgesehen, komplizierte Bestandteile fremder tierischer oder pflanzlicher Zellen und tragen damit den Stempel einer ganz spezifischen arteigenen Struktur. Wir können es nun als ein Grundgesetz der tierischen Verdauung ansehen, daß in der Norm keine Substanz die Darmwand überschreitet und in das Innere des tierischen Körpers, in den Bezirk des eigentlichen Stoffwechsels eindringen darf, die noch die Merkzeichen einer fremden Pflanzen- oder Tierart an sich trägt. Das Mittel, das diesem Zwecke entspricht, ist eben die Verdauung: die Zerstörung des fremdartigen Materials durch so tief greifenden Abbau, daß relativ einfache chemische Körper entstehen, die nicht mehr den spezifischen Charakter der fremden Zelle an sich tragen. In die Praxis übersetzt heißt das, daß sowohl die fremdartigen Fette, wie namentlich die fremdartigen Eiweißkörper in ihre Bestandteile zerschlagen werden, so weit abgebaut werden, daß nur noch gänzlich unspezifische Aminosäuren und einfachere Polypeptide übrig bleiben. Genau dasselbe gilt, soweit unsere Kenntnisse reichen, auch für die Nucleine und die Lipoide, sowie in einem gewissen, hier nicht weiter zu erörternden Sinne für die Fette. Dagegen tritt beim Abbau der Kohlehydrate der andere Zweck der Verdauung, nämlich

die Vorbereitung zur Resorption, als der bei weitem wichtigere in die Erscheinung. Und zwar aus dem einfachen Grunde, weil die Kohlehydrate anscheinend keinen artspezifischen Charakter tragen, insofern als Stärke und Glykogen durchaus immer dieselben Substanzen sind, mögen sie von welcher Pflanzen- oder Tierzelle auch immer stammen. In diesem Vorgang der Zertrümmerung der zugeführten Nahrungsmittel und ihrer vollkommenen Homogenisierung zu einfacheren Substanzen, die keinen artspezifischen Charakter tragen, spielen nunmehr die löslichen Fermente im Verdauungskanale ihre wohlbekannte Rolle. Für alle überhaupt abbaufähigen und nach dem Abbau resorptionsfähigen Bestandteile der Nahrungsmittel, vor allen Dingen also für die großen Gruppen der Fette, Kohlehydrate, Eiweißkörper und Nucleine, finden sich im Darm Fermente, welche die notwendigen Zertrümmerungen und die Resorptionsbereitschaft ermöglichen. Alle diese Dinge sind, wie gesagt, bis auf einige wenige unwesentliche Details wohl bekannt und durchaus aufgeklärt: sie sollen hier nicht weiter behandelt werden.

An dieser Stelle sei nur in aller Kürze eine Aufzählung der bei der Verdauung wirksamen Fermente gegeben, um dem mit der Materie nicht so Vertrauten das Verständnis des Kommenden zu erleichtern. Es ist dies um so mehr berechtigt, als wir bei unserem eigentlichen Thema in der Hauptsache mit denselben Fermenten zu tun haben, zum wenigsten, was ihre Wirkung anbelangt. Im Stoffwechsel spielen nur außerdem noch einige besondere Fermente eine Rolle, die im Darmkanal nicht vorkommen und auf die wir noch im speziellen zurückkommen.

Die Fermente teilt man ein nach der Art der Stoffe, auf die sie spaltend einwirken, und zwar in folgende Gruppen: 1. Die fettspaltenden Fermente oder Lipasen. Sie haben die Wirkung, die dem Tierkörper zugeführten Fette in ihre Bestandteile Glycerin und Fettsäure zu spalten. Sie finden sich bei manchen Tieren im Magen, bei allen aber in dem Sekret der Bauchspeicheldrüse; ferner aber im Blut und allen Organen. Die fettspaltenden Fermente des Stoffwechsels scheinen in ihrer Art und ihren Wirkungsbedingungen von denen des Darmkanals verschieden zu sein. An die fettspaltenden schließt sich eine kleine Gruppe von Fermenten, die spezifisch auf die fettähnlichen Phosphatide (Lecithine) und andere Stoffe einwirken; sie sind noch wenig bekannt.

2. Eine große und sehr wichtige Gruppe sind die Kohlehydrate spaltenden Fermente oder Carbohydrasen. Es gibt hier für jede der in den tierischen Körper eingeführten Zuckerarten und komplizierteren Kohlehydrate ein eigenes Ferment. Die einfachsten Zucker, die überhaupt noch einer Spaltung im Darmkanal bedürfen, sind der Rohrzucker, der Milchzucker und der Malzzucker oder Maltose. Alle drei bestehen aus je zwei einfachsten Hexosen, und zwar besteht die Maltose aus zwei Molekülen Traubenzucker, der Rohrzucker aus einem Traubenzucker und einem Fruktose, der Milchzucker aus einem Traubenzucker und einem Galaktose. Das spezifische Ferment des Malzzuckers nennt man Maltase, das des Rohrzuckers Invertase und das des Milchzuckers Laktase. Rohrzucker und Milchzucker kommen als solche niemals im tierischen Stoffwechsel vor, da sie stets schon im Darmkanal gespalten werden. Infolgedessen fehlen unter den Stoffwechselfermenten die Invertase und die Laktase vollständig. Dahingegen kommt Maltose unter den Abbauprodukten des Körperglykogens vor, muß also auch im Stoffwechsel weiter gespalten werden können; Maltase findet sich infolgedessen im Blut und den Organen vor. Die zweite wichtige Gruppe unter den Carbohydrasen sind diejenigen Fermente, welche die komplizierteren Kohlehydrate, also Stärke, bzw. Glykogen spalten. Sie finden sich sowohl im Darmkanal wie auch in allen Zellen und Geweben vor. Das stärkespaltende Ferment, das die Stärke in Maltose und schließlich in Traubenzucker überführt, nennt man Diastase oder nach der neueren Nomenklatur besser Amylase; sie besteht wahrscheinlich aus mehreren nacheinander wirkenden Fermenten. Ob das glykogenspaltende Ferment, auch Glykogenase genannt, von der Amylase verschieden ist, ist nicht bekannt, aber sehr unwahrscheinlich. Vermutlich handelt es sich um eine einheitliche Gruppe von Fermenten, die Stärke und Glykogen zu spalten imstande sind.

3. Die schwierigste und komplizierteste Gruppe der Fermente sind die eiweißspaltenden Fermente oder Proteasen. Im Darmkanal finden sich drei Gruppen von Proteasen: im Magensaft werden die genuinen Eiweißkörper durch ein Ferment dieses Saftes, das Pepsin, zum Teil gespalten; doch ist diese Spaltung niemals tiefgehend: es bilden sich unter der Pepsinwirkung keine freien Aminosäuren. Die definitive Zerschlagung des Eiweißkernes findet

vielmehr erst im Darm statt, und zwar besonders durch den Saft der Bauchspeicheldrüse, der durch die analoge Wirkung des von den Darmzellen selbst abgesonderten Saftes unterstützt wird. Hier tritt zunächst ein Ferment in Funktion, das Trypsin, das ebenfalls imstande ist, genuine Eiweißkörper anzugreifen, und zwar auch solche, die vom Pepsin nicht angegriffen werden. Außerdem scheint es noch in besonderer Weise hochkomplizierte Abbauprodukte der Eiweißkörper weiter zu zerlegen. Jedenfalls entsteht unter der nacheinander folgenden Wirkung des Pepsins und des Trypsins ein Gemisch von Eiweißabbauprodukten, noch immer ziemlich komplizierten Ketten von Aminosäuren, die man als Polypeptide bezeichnet. Die letzte definitive Zerlegung dieser Polypeptide in freie Aminosäuren geschieht endlich unter dem Einfluß einer letzten Gruppe von Proteasen, die man zusammenfassend mit dem Namen Erepsin bezeichnet. Dieses Ferment wird von den Darmdrüsen und dem Pankreas geliefert und bewirkt eine vollkommene Zerlegung sämtlicher aus den Eiweißstoffen entstandenen Polypeptide in freie Aminosäuren, die dann zur Resorption gelangen. Vergleichen wir nun diese wohlbekannten Darmfermente mit den Proteasen des Stoffwechsels, so müssen wir gestehen, daß hier die Verhältnisse noch nicht ganz aufgeklärt sind. Es gibt in den Zellen proteolytische Fermente, die aber, soweit unsere Kenntnisse reichen, weder mit dem Pepsin, noch mit dem Trypsin ganz identisch sind, sondern wahrscheinlich Proteasen eigener Art darstellen. Dafür spricht insbesondere, daß ihr Wirkungsoptimum bei einer schwach sauren Reaktion liegt, während das Trypsin bei einer leicht alkalischen, das Pepsin andererseits bei einer stark sauren Reaktion ihr Optimum haben. Andererseits scheinen die polypeptidspaltenden Fermente der Organe in keiner wesentlichen Eigenschaft von dem Erepsin des Darmes abzuweichen.

Wir wollen nun auf die Frage des Wesens und der Wirksamkeit der einzelnen Fermente an dieser Stelle nicht weiter eingehen und uns nunmehr zu unserem eigentlichen Thema wenden, nämlich der Bedeutung der Fermente im Zellstoffwechsel.

Der Hauptgrund, warum das Gebiet der Stoffwechselfermente, das ja freilich erst seit wenigen Jahren zielbewußt bearbeitet wird, noch so wenig an fest fundierten Tatsachen aufweisen kann und noch so ausgiebig auf den Gebrauch von Arbeitshypothesen

angewiesen ist, ist der, daß es nur in einigen wenigen Fällen bisher gelungen ist, die betreffenden Fermente aus der Zelle herauszubekommen und in reiner chemischer Wirksamkeit zu demonstrieren. Wir sind also noch vielfach gezwungen, die Anwesenheit von Stoffwechselfermenten aus den chemischen Vorgängen heraus zu erschließen, die Existenz solcher Fermente hypothetisch anzunehmen. Und das hat seine sehr großen Bedenken, wie aus folgenden Auseinandersetzungen näher ersichtlich sein wird.

Zunächst ist dabei folgendes zu erwägen. Nach der allgemein angenommenen Definition wirken die Fermente ganz ausschließlich als Katalysatoren einer Reaktion, d. h. sie haben niemals die Fähigkeit, irgend welche neue Energien in das System hineinzubringen, irgend welche Reaktionen zu veranlassen, die ohne ihre Gegenwart in qualitativ anderer oder in gar keiner Art und Weise eintreten könnten. Sie wirken vielmehr ganz ausschließlich beschleunigend auf solche Reaktionen, die auch von selbst verlaufen, und haben ihre biologische Wirksamkeit eben gerade darin, unter Umständen derartige Reaktionen, die für physiologische Zwecke zu langsam verlaufen würden, so zu beschleunigen, daß ihnen nunmehr ein biologischer Wert zukommt. Es ist nun aber ohne weiteres ersichtlich, daß in dem komplizierten Betriebe der chemischen Umsetzungen, wie sie in einer lebenden Zelle vorkommen, zweifellos auch solche Vorgänge eintreten werden, deren Reaktionsgeschwindigkeit unter den Bedingungen der Zelle bereits an sich so groß ist, daß sie einer Beschleunigung durch irgend ein Ferment überhaupt nicht bedürfen. Es ist also a priori gar nicht auszusagen, ob nicht eine ganze Anzahl von Stoffwechselvorgängen, insbesondere eine Reihe von Teilvorgängen in den komplizierten Stufenreaktionen der Umsetzungen, die wir noch kennen lernen werden, gar keiner Katalyse bedarf, so daß die Hypothese, daß bei diesen Phasen des Prozesses Fermente mitwirken, von vornherein auf ganz schwachen Füßen stehen muß. Hier ist eben, wie in allen solchen Fällen, der Beweis nur dann zu erbringen, wenn man den Vorgang rein chemisch in allen seinen Einzelphasen genau kennt, seine Reaktionsgeschwindigkeit bestimmen und nun nachweisen kann, daß ein wirklich dargestelltes Ferment aus der Zelle diesen Vorgang katalysiert. Dazu gehört aber eben vor allen Dingen das Postulat, daß man das Ferment aus der lebenden Zelle selbst her-

ausbekommen und seine Wirkung rein chemisch aufzeigen kann. Freilich wird das Maß der Wahrscheinlichkeit einer solchen hypothetischen Annahme eines Fermentes ganz erheblich wechseln können. Es kann schon Fälle geben, wo man Fermente mit einem an Sicherheit grenzenden Maß von Wahrscheinlichkeit auch dann annehmen kann, wenn die Vorgänge, um die es sich handelt, bisher ausschließlich von der lebenden oder überlebenden Zelle her bekannt sind, während eine Isolierung des Fermentes noch nicht gelungen ist.

So kommt z. B. der Fall vor, daß gewisse chemische Vorgänge ohne Gegenwart biologischer Katalysatoren scheinbar gar nicht oder sehr langsam und schleppend verlaufen, während sie von der lebenden Zelle in außerordentlich energischer Weise katalysiert werden. Ein solcher Fall ist z. B. die Abspaltung der Kohlensäure aus dem Molekül der Brenztraubensäure (S. 61). Dieser Vorgang ist rein chemisch kaum zu reproduzieren, er wird aber durch ein in den Preßsäften der Hefezelle vorhandenes Ferment, die Carboxylase, katalysiert. Wenn wir aber den Fall setzen, daß uns dieser Vorgang bisher nur von der lebenden Zelle bekannt wäre, so könnten wir hier mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit die Existenz eines Fermentes in dieser lebenden Zelle auch dann annehmen, wenn man es noch nicht isoliert hätte. Ähnliche Fälle, wo also die Vermutung eines Fermentes in der Zelle eine relativ große Wahrscheinlichkeit besitzt, werden wir noch im speziellen Teile kennen lernen.

Aber ganz abgesehen von diesem ganz einfachen Falle, daß in der lebenden Zelle Vorgänge ohne jede Katalyse verlaufen können, also keiner Fermente bedürfen, muß man ganz prinzipiell mit der Annahme von fermentativen Wirkungen bei solchen Prozessen sehr vorsichtig sein, die man nur in der lebenden Zelle selbst beobachtet. Wir wissen von den Vorgängen im lebenden Protoplasma ganz außerordentlich wenig. Wir sehen hier außer Prozessen, die man schließlich ohne große gedankliche Schwierigkeit auf die Wirksamkeit von hypothetischen Fermenten zurückführen kann, auch andere Reaktionen verlaufen, bei denen dies schon viel schwieriger vorzustellen ist: Um nur ein Beispiel zu nehmen, so haben wir bisher absolut keinen Anhaltspunkt, ob bei den zahlreichen synthetischen Vorgängen in der lebenden Substanz, wie sie bei jeder Assimilation, bei den Vorgängen der

Kuppelung, der Methylierung usw. eintreten, überhaupt Fermente irgend welcher Art mitspielen, oder ob nicht hier noch gänzlich unbekannte andere Mechanismen am Werke sind. Unter solchen Umständen ist es eine durchaus vorschnelle Verallgemeinerung, wenn man den ganzen Zellstoffwechsel nun ohne weiteres auf noch nicht isolierte hypothetische Fermente zurückführt. Solche Ideen lösen uns vollständig von der exakten Basis der experimentellen Forschung los, sie sind schon keine wissenschaftlich gestützten Hypothesen mehr, sondern einfache Konjekturen, über deren biologischen Wert oder Unwert man kaum geteilter Meinung sein kann. Es hat wirklich gar keinen Zweck, alle Stoffwechselvorgänge ohne weiteres auf die Tätigkeit von Fermenten zurückzuführen und sich einzubilden, daß man damit eine wesentlich neue und fruchtbringende Idee in die Diskussion hineingebracht hätte. Um nur von den zahlreichen und noch gänzlich unbekannten Möglichkeiten eine einzige anzudeuten, sei hier daran erinnert, daß wir schon in manchen sogenannten Fermentprozessen häufig genug gekoppelte Reaktionen vor sich gehen sehen, Reaktionen, bei denen nicht eine chemische Substanz die Reaktion katalysiert, sondern bei denen eine Reaktion, die spontan eintritt, die bedingende Ursache für die Beschleunigung einer anderen in anderer Richtung verlaufenden Reaktion ist. Solche gekoppelten Reaktionen spielen im Stoffwechsel zweifellos eine sehr große Rolle, und besonders scheinen diejenigen Reaktionen von Wichtigkeit zu sein, bei denen die eine Phase unter Abfall des Energiepotentials verläuft und die dadurch frei gewordene Energie zur Herbeiführung der entgegengesetzten unter Bindung von Energie verlaufenden Reaktion benutzt wird. Ob aber nun wiederum auch noch bei diesen gekoppelten Reaktionen Fermente mitwirken, die ihrerseits wieder die eine oder andere Phase dieser Reaktion katalysieren, ist eine vorläufig noch in den meisten Fällen vollkommen ungeklärte Frage, wenn auch bei einigen dieser Reaktionen, wie z. B. bei der gekoppelten Umlagerung der Aldehyde in Alkohol und Säuren (S. 62), in der Tat Fermente mitzuwirken scheinen, obgleich auch hier die Sache noch durchaus nicht sicher steht, und eine einfache gekoppelte Reaktion, ohne Katalysator, nicht ganz auszuschließen ist. Kurzum, es ist im Grunde genommen ein prinzipieller Fehler, alle biochemischen Reaktionen, die wir bisher nur an der lebenden Zelle kennen, auf die Tätigkeit von

Fermenten zurückzuführen. Freilich kann man wohl an geeignetem Orte die Mitwirkung solcher Fermente als Arbeitshypothese aufstellen; man muß sich dann aber eben immer darüber klar sein, daß es sich hier um eine reine Hypothese handelt, die nur dazu dienen soll, das vorhandene Tatsachenmaterial zu ordnen, zu sichten und die Basis für weitere experimentelle Forschung zu liefern. Der Beweis für die Mitwirkung eines Fermentes an Stoffwechselvorgängen kann immer erst dann als erbracht angesehen werden, wenn es gelungen ist, das Ferment von der lebenden Zelle zu befreien und in reiner chemisch verfolgbarer Wirkung an geeigneten Substraten zu demonstrieren. Von diesem Ideal sind wir nun für eine große Anzahl von Stoffwechselfermenten noch weit entfernt.

Einige davon kann man allerdings isolieren. Wenn die Zelle zerfällt, wenn der Vorgang der Autolyse (S. 39) eintritt, so gehen eine Reihe der Zellfermente ungestört aus diesem Vernichtungsprozeß der Zelle hervor und sind dann in rein chemischer Wirkung zu demonstrieren. Dies gilt namentlich für die eiweißspaltenden und Nukleine umsetzenden Fermente der Zelle. Bei anderen ist es aber bisher absolut nicht gelungen, und wir müssen demzufolge ihre Existenz als hypothetisch betrachten. Dies gilt namentlich für etwaige Fermente, welche die Aminosäuren desaminieren, d. h. ihre Aminogruppe NH_2 als Ammoniak abspalten. Dieser Vorgang geht zweifellos in der lebenden Zelle von statten, aber etwaige Fermente sind nach dem Tode nicht darstellbar.

Die Unmöglichkeit, die Fermente der Desaminierung aus der Zelle herauszubekommen, gilt ebensowohl für die tierische wie für die pflanzliche und die Mikrobenzelle. Daß diese Nichtdarstellbarkeit der Hauptgrund ist, warum wir eben immer noch an der Existenz dieser Fermente zu zweifeln Ursache haben und sie höchstens hypothetisch annehmen können, ist bereits erwähnt. Will man also an der Existenz solcher Fermente innerhalb der Zellen festhalten, die nach dem Tode nicht darstellbar sind, so bleibt nur die Annahme übrig, daß die wirksamen Fermentgruppen so innig mit dem lebenden Protoplasma verklammert sind, daß sie unter allen Umständen beim Tode der Zelle mit dieser zugrunde gehen. Daß eine solche Annahme keine willkürliche ist, sondern ihr eine gewisse Realität zugrunde liegt, scheint am einleuchtendsten am Beispiel der zuckerabbauenden Fermente, die

man mit dem Sammelnamen Zymase bezeichnet. Hier sind mehrere Besonderheiten zu konstatieren. Bekanntlich gelingt es, aus der Hefe durch verschiedene Methoden Säfte zu erhalten, die diese Fermentgruppe wirksam enthalten (wenn auch wohl nur ein Bruchteil des in der Zelle vorhandenen Fermentes unzerstört bleibt): es führt ebensowohl das Buchnersche Verfahren der gewaltsamen Zertrümmerung der Zellwand und des Auspressens unter hohem Druck zum Ziel, als auch das neuerdings mit so großem Erfolg von Lebedew angewendete Verfahren der einfachen Maceration, das ebenfalls wirksame Extrakte liefert.

Dagegen ist es bisher niemals mit Sicherheit gelungen, dies Ferment aus den Zellen höherer Tiere darzustellen, obgleich seine Wirksamkeit innerhalb des Lebens nicht in Frage steht. Zwar hat Stoklasa, dem wir die unzweifelhafte Darstellung eines zuckerabbauenden, dem Hefeferment durchaus vergleichbaren Fermentes aus den Zellen höherer Pflanzen verdanken, mehrfach angegeben, daß ihm dasselbe auch aus tierischen Zellen zu extrahieren gelungen sei. Doch haben sich gegen seine Resultate so vielfach die Ergebnisse anderer Autoren gewendet, denen dies nicht gelungen ist, daß die Sache eben noch nicht klargestellt ist. Selbst wenn wir Stoklasas Resultate rückhaltlos anerkennen, so muß man doch unter allen Umständen sagen, daß die Bedingungen, unter denen es gelingen kann, diese empfindlichen Fermente aus der tierischen Zelle herauszubekommen, noch unbekannt sind, und daß eben gerade Stoklasa durch einen glücklichen Zufall die Bedingungen getroffen hat, die seinen Nachfolgern zu erreichen nicht gelungen ist. Es scheint also bei den Tierzellen das zuckerzerstörende Ferment noch inniger mit der lebenden Substanz verknüpft zu sein als bei der Hefe. Daß es aber auch hier an einem Zusammenhang nicht fehlt, zeigt die Tatsache, daß das Ferment beim langsamen Absterben der Hefezelle unter dem Einfluß von Giften mit zugrunde geht, daß es dagegen gelingt, es wirksam zu erhalten, wenn man die Hefe mit Hilfe sehr schnell wirkender Gifte wie Aceton oder Toluol sozusagen blitzschnell abtötet. Man erhält dann tote Hefezellen, die sogenannte Dauerhefe, die aber trotzdem noch eine energische fermentative Kraft auf Zuckerlösungen entfaltet. Aber auch dieses Verfahren führt bei der Tierzelle nicht zum Ziele. Während man eine ganze Reihe von Fermenten in solchen mit Toluol getöteten und dann schnell

getrockneten Organpräparaten nachweisen kann, fehlen die zuckerzerstörenden Kräfte auch hier vollkommen. Wieder ein anderer Fall der Verknüpfung liegt z. B. bei den Fermenten der Milchsäure- und der Essigsäurebildung in Bakterien vor. Zwar gelingt es auch hier, durch Abtötung der Bakterien mit Hilfe von Aceton tote und gärungskräftige Zellen zu erhalten, aber eine Isolierung dieser Fermente, ein Übergang in etwaige Preßsäfte oder Macerate ist bisher niemals zu beobachten gewesen.

Wir sehen also aus allen diesen Einzelbefunden, daß es in dem Zusammenhang zwischen den Fermenten und der Zelle alle möglichen Abstufungen gibt. Eine ganze Reihe von Fermenten scheinen tatsächlich auch innerhalb der Zelle in ziemlich frei beweglichem chemisch wirksamem Zustande zu sein, und werden wohl im wesentlichen nur durch die Zellmembran von dem Austritt in die Umgebung abgehalten, so daß schon eine geringfügige Schädigung der Zellmembran, wie z. B. durch gewisse Gifte, durch leichtes Trocknen usw. genügt, um sie zum Austreten zu bringen (Invertase der Hefe, Fermente der weißen Blutkörper). Andere sind fester mit dem lebenden Protoplasma verklammert, bleiben aber wenigstens noch wirksam, wenn man das Protoplasma schnell tötet, während sie beim langsamen Absterben der lebenden Substanz mit zugrunde gehen. So ist es denn also ganz plausibel, daß es auch Fermente geben mag, die so fest mit der lebenden Substanz verklammert sind, daß sie unter keinen Umständen von ihr zu trennen sind und bei ihrem Tode eben mit zugrunde gehen. Das erzwingt noch nicht etwa eine rein biologische Auffassung dieser Katalysatoren, denn es können sehr wohl an sich chemisch wirksame Seitenketten der lebenden Substanz sein, die diese Wirkung vollziehen, aber Seitenketten, die in ihrer Eigenart eben charakteristisch für die lebende Substanz sind und infolgedessen bei dem Absterben sich so verändern, daß sie auch diese spezifische Katalysatoreigenschaft verlieren. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß sich bei diesen Dingen die Grenzen zwischen den rein chemischen Katalysatorwirkungen und den mehr „vitalistischen“ Auffassungen spezifischer Wirkungen der lebenden Substanz stark verwischen. Aber das ist auch gar nicht anders möglich, solange wir auch nicht die geringste Vorstellung davon haben, worin denn der Unterschied zwischen einer lebenden Substanz und einer toten chemisch beruht. Es ist dies um so weniger

wunderbar, als überhaupt der Fermentbegriff, wie er sich in den letzten Jahren entwickelt hat, nur äußerst schwer scharf und präzise definiert werden kann. Wir können heute die Fermente absolut nicht näher definieren denn als Katalysatoren biologischer Provenienz; und daraus geht leider ohne weiteres die Schwierigkeit hervor, die Fermente einerseits gegen ganz einfache Stoffe bekannter chemischer Natur abzugrenzen, wenn diese nur als Katalysatoren fungieren und lebenden Zellen entstammen; es gilt aber ebenso, wie wir soeben gesehen haben, auf der anderen Seite die Schwierigkeit, die Fermente gegen die Katalysatoreigenschaften der lebenden Substanz als solcher abzugrenzen. Man darf sich also hier nicht allzusehr an Worte klammern, sondern muß sehen, wie weit man mit den gefundenen Ergebnissen und den Arbeitshypothesen, die wir bereits skizziert haben, weiterkommen kann in der Aufklärung biologischer Grundvorgänge. Und darum ist es auch nicht von so ungeheurer Wichtigkeit, ob unsere Hypothese, daß in der lebenden Substanz noch Fermente vorkommen, die nicht isolierbar sind, richtig ist; oder ob diese noch unbekannten Katalysatoren keine eigentlichen Fermente mehr sind. Die Hauptsache ist, daß wir mit Hilfe der so gewonnenen Anschauungen weiterkommen in der Aufklärung der chemischen Vorgänge in der lebenden Substanz. Und dies ist allerdings, wie wir noch sehen werden, in recht erfreulichem Maße der Fall.

II. Die Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel.

Wollen wir uns nun Rechenschaft ablegen über die Bedeutung der Stoffwechselfermente im Ablauf der chemischen Vorgänge innerhalb des Organismus, so müssen wir uns naturgemäß zunächst darüber klar werden, was für Vorgänge denn überhaupt im Bereich des sogenannten Stoffwechsels zu katalysieren sind. Wie bereits in den einleitenden Worten erwähnt, trenne ich zu diesem Zwecke die Vorgänge bei der Vorbereitung für den Stoffwechsel, bei der Verdauung, streng von den eigentlichen Stoffwechselvorgängen und verstehe unter den letzteren nur diejenigen, die im lebenden Gewebe selbst, also in den Zellen oder beim Eintritt der Stoffe in die Zelle vor sich gehen. Bei dieser Definition sind zwei kleine formale Schwierigkeiten zu überwinden, die aber bei näherer Betrachtung nur scheinbare sind. Denn wenn wir

der vielfach verbreiteten Meinung nachgeben, daß bereits beim Durchtritt der vollkommen verdauten Produkte durch die Darmwand im Verlauf der Resorption chemische Umwandlungen an den Stoffen vor sich gehen, so ist das in Wirklichkeit nichts, was eine Abänderung oder Einschränkung der gegebenen Definition notwendig machte, denn hier findet eben bereits ein Eintritt und Durchtritt durch die lebende Substanz statt, die hier durch die Zelle der Darmschleimhaut selbst repräsentiert wird. Die chemischen Vorgänge bei der Resorption sind also ohne jeden Zweifel bereits echte und gerechte Stoffwechselvorgänge, und es ist für diese allgemeine Auffassung ganz gleichgültig, daß eben die Darmzellen wiederum Stoffe nach innen, an das Blut abgeben, die dem Allgemeinstoffwechsel zugute kommen sollen. Die zweite Einschränkung betrifft die Vorgänge in der Blutbahn. Auch hier gehen chemische Umwandlungen der aufgenommenen Nährstoffe vor sich, wenn diese auch in der Norm außerordentlich geringfügig zu sein scheinen. Sie sind aber doch vorhanden und nehmen unter künstlichen oder pathologischen Bedingungen erhebliche Dimensionen an, worauf wir noch zurückkommen werden (S. 84). Wir müssen also auch die chemischen Vorgänge in der Blutbahn zu den Stoffwechselvorgängen rechnen. Ein Teil dieser Prozesse verläuft nun wohl zweifellos innerhalb der roten und weißen Blutzellen und ist damit ohne weiteres als Stoffwechselvorgang charakterisiert; aber auch denjenigen Prozessen, die in dem gelösten strömenden Blute selbst durch ausgetretene Fermente sich vollziehen, müssen wir den Charakter der Stoffwechselvorgänge reservieren und zu diesem Zweck eben auch das Blut als ein lebendes Gewebe ansehen. Kurzum, wir verstehen unter Stoffwechsel demgemäß alle Vorgänge, die mit dem Akte der Resorption einsetzen, die die Schicksale der Nährstoffe auf ihrem Wege durch die Darmwand ins Blut zu den Zellen der einzelnen Organe begleiten, sodann den Stoffwechsel der einzelnen Zelle selbst, die Bildung und Ausscheidung von Sekret- und Exkretstoffen und eventuell noch die letzten chemischen Umwandlungen, die mit den Sekretstoffen in den Zellen der Niere, der Hautdrüsen usw. vorgenommen werden. Die Herausbeförderung der definitiv umgewandelten Stoffe aus dem Körper durch den Vorgang der Sekretion ist, da er mit chemischen Umwandlungen nicht mehr verbunden ist, dem eigentlichen Stoffwechsel nicht mehr zugehörig.

Auf Grund dieser Basis müssen wir uns nun ein Bild davon machen, welcher Art die Vorgänge sind, die demgemäß im Stoffwechsel verlaufen. Es handelt sich hier um zwei Ketten von Prozessen, die biologisch zwar von vollkommen verschiedener Dignität, dennoch chemisch kaum zu trennen sind. Einerseits besteht der Stoffwechsel darin, daß sich die lebende Substanz, also kurz gesagt die Zelle, aus dem ihr zur Verfügung stehenden Nährmaterial, das ihr das Blut und die Lymphe zuführt, durch allerlei umbauende, abbauende und wieder aufbauende Prozesse ihre eigene spezifische Zellsubstanz aufbaut. Wir können auf Grund der neuen Forschungen über den Zellchemismus wohl mit ziemlicher Sicherheit sagen, daß jeder Zelltypus sich selbst seine eigene vollkommen spezifische Substanz aufbaut, daß also nicht nur, sagen wir die Leberzelle des Hundes eine andere chemische Konstitution in den wichtigsten Substanzen besitzt als die Leberzelle des Menschen, sondern auch genau so gut die Nierenzelle des Hundes Stoffe anderer chemischer Konfiguration bedingt als die Leberzelle derselben Spezies. Es unterliegt demnach also gar keinem Zweifel, daß jeder einzelne Zelltypus auch noch an den Nährstoffen, die ihm sein körpereigenes Blut bzw. die Lymphe darbietet, chemische Umformungen weitgehendster Art ausführt, um eben die spezifische Zellsubstanz aufzubauen. Dies gilt natürlich in erster Linie für die kompliziertesten und am meisten zellspezifischen Stoffe, nämlich die Eiweißkörper, es gilt aber wahrscheinlich in kaum eingeschränkter Form auch für die Phosphatide (Lecithine und ähnliche Stoffe). Sehr viel weniger gilt dieses Grundgesetz der vollkommen spezifischen Transformation für die Fette und soweit unsere Kenntnisse reichen, gar nicht für die Kohlehydrate. Denn, wie bereits S. 12 erwähnt, scheint das von der Zelle irgend einer Tierart gebildete Glykogen überall genau dieselbe chemische Substanz ohne jeden spezifischen Art- und Organcharakter zu sein.

Wir haben also bei diesem Prozeß der Umformung der Nährstoffe und des Aufbaues der spezifischen Zellsubstanz, einem Prozeß, den wir im großen mit dem allgemeinen Sammelnamen der Assimilation benennen, einen sehr mannigfachen Komplex von allen möglichen chemischen Vorgängen, bei denen immer wieder die beiden Grundtypen der Spaltung und des Wiederaufbaues uns vor Augen treten. Der zweite wesentliche Vorgang

des Stoffwechsels ist aber nun der Komplex von chemischen Vorgängen, der mit der Abnutzung der lebenden Substanz untrennbar verknüpft ist. Bei der mannigfachen Inanspruchnahme, welche die lebende Substanz in den Prozessen ihrer physiologischen Leistung erfährt, geht immer ein Teil von ihr zum mindesten chemisch zugrunde. Wir können im allgemeinen nicht entscheiden, inwieweit ganze Zellen altern und schließlich absterben, inwieweit sich nur ein immer wieder auftauchender Verjüngungsprozeß der Zellsubstanz vollzieht, während die Zelle an sich unsterblich ist. Das ist aber für unsere rein chemische Betrachtung vollkommen gleichgültig, denn die Tatsache, daß jedenfalls Zellsubstanz allmählich zersetzt und abgebaut und ihre Bruchstücke ausgeschieden werden, unterliegt gar keinem Zweifel. Um ein Beispiel zu wählen, so scheidet ein erwachsener Mensch täglich auch dann ungefähr 4 bis 6 g Stickstoff aus den Eiweißbeständen seines Körpers aus, wenn man ihn mit einer zwar für den Energiebedarf mehr als ausreichenden, aber stickstofffreien Kost ernährt.

Ähnliche Abnutzungsvorgänge wie an den Eiweißstoffen der Zelle treten nun aber ganz naturgemäß auch an allen anderen Substanzen ein, die wir als Konstituenten der lebenden Substanz zu betrachten haben, also an den Nukleoproteiden, Lipoiden, den Fetten und den Kohlehydraten der Zelle. Hier handelt es sich naturgemäß in der Hauptsache um Vorgänge, deren chemisches Merkmal der Abbau ist. Im allgemeinen ist dabei ein rein hydrolytisch-spaltender Abbau die erste Phase, auf den dann, wenn auch nicht stets, als weitere Phase der oxydative Abbau folgt, der zuweilen bis zu einer vollkommenen Zertrümmerung der Moleküle und zur Ausscheidung der einfachsten Stoffwechselendprodukte führt, als welche wir in der Hauptsache Kohlendioxyd, Wasser und Harnstoff zu betrachten haben.

Der dritte wesentliche Teil der Stoffwechselvorgänge sind schließlich die chemischen Umformungen zur Erfüllung des physiologischen Zweckes, den zugeführten Nährstoffen die Energiemengen zu entnehmen, die für die Leistungen des lebenden Körpers (Arbeit und Wärme) unumgänglich nötig sind. Die zur Aufrechterhaltung des Lebenshaushaltes notwendige Energie wird den Tieren ausschließlich in Form chemischer Energie zugeführt; und die eintretenden Vorgänge haben das Resultat, daß eben auf Kosten der chemischen Energie andere Energieformen gebildet

werden, und zwar in der Hauptsache mechanische Arbeit und Wärme. Gelegentlich treten auch Lichtenergie und elektrische Energie als greifbare Produkte der Energieumwandlungen auf. Die Erzeugung von kinetischer bzw. kalorischer Energie wird also gedeckt durch Aufwendung von chemischer Energie. Daraus geht hervor, daß die Stoffwechselvorgänge, in ihrer Gesamtheit betrachtet, solche sein müssen, bei denen die chemische Energie der zugeführten Nährstoffe sich vermindert; und diese Vorgänge, die mit einem Abfall von freier Energie verlaufen, sind in ihrer überwältigenden Mehrzahl solche chemischen Prozesse, bei denen eine Verkleinerung großer Moleküle, ein Zerfall in einfachere stattfindet. Wir finden also auch hier, genau wie wir es eben bei der Abnutzung der lebenden Substanz gesehen haben, im wesentlichen abbauende Prozesse, sei es hydrolytischer oder oxydativer Natur. Nur ist hier das zahlenmäßige Verhältnis zwischen den rein hydrolytischen Vorgängen und den oxydativen ein ganz anderes. Denn die einfachen hydrolytischen Spaltungen verlaufen im allgemeinen mit einer sehr geringfügigen Verminderung der Energie des Systemes. Diese ist z. B. bei der Aufspaltung der Eiweißsubstanzen durch das Pepsin des Magensaftes so geringfügig, daß sie innerhalb der Fehlergrenzen der kalorimetrischen Bestimmungen liegt und infolgedessen überhaupt nicht nachweisbar ist. Auch die Spaltung der komplizierteren Kohlehydrate in einfache Zucker und der Fette in Fettsäuren und Glycerin verläuft mit einer relativ sehr geringfügigen Abgabe freier Energie. Will also der Organismus aus den ihm zugeführten Vorräten an chemischer Energie wirklich wesentliche Mengen an verfügbarer Energie herausholen, so bleibt ihm nur der zweite Weg als ergiebige Quelle übrig, nämlich die restlose Zertrümmerung der großen Nährstoffmoleküle durch vollständige Oxydation. Und so sehen wir denn in der Tat, daß zunächst einmal die stickstofffreien Nährstoffe, die bei frei gewählter Kost für die allermeisten Tiere die wichtigsten Träger der Energiezufuhr sind, im letzten Schluß vollständig zertrümmert werden, so daß nur Kohlensäure und Wasser den Körper verlassen. Diese beiden Endprodukte enthalten nun keine für die tierische Substanz verfügbare Energie mehr: es ist also tatsächlich das verfügbare Material an chemischer Energie bis auf das äußerste ausgenutzt worden. Bei den Eiweißkörpern liegt die Sache etwas komplizierter. Sie werden, soweit

sie nicht als Material für den Aufbau neuer lebender Substanz herangezogen werden, zunächst hydrolytisch vollkommen in ihre einfachen Bausteine, die Aminosäuren gespalten, womit aber, wie eben erwähnt, nur ein sehr geringfügiger Gewinn an Energie verbunden ist. Soll nun aber weiterhin die lebende Substanz die Energie aus den Aminosäuren herausholen, so muß sie zunächst die dafür überflüssige Stickstoffgruppe abscheiden. Es geschieht dies durch den Vorgang der sogenannten Desaminierung, der ohne Zweifel im Stoffwechsel eintritt. Dabei entsteht nun, mag der Weg auch sein wie immer, zunächst freies Ammoniak, das aber für die tierische Substanz ein heftiger Giftstoff ist, und als solcher einer sofortigen Unschädlichmachung in den Stoffwechselvorgängen bedarf. Diese Entgiftung geschieht nun aber nicht durch eine weitere Oxydation des Ammoniaks zu Stickstoff und Wasser, die ja an sich auch einen gangbaren Weg dafür darstellen würde, sondern die lebende Substanz hat keinen anderen Modus, sich dieses lästigen Giftstoffes zu erwehren, als indem sie ihn mit Kohlendioxyd vereinigt und in einer ungiftig gemachten Form als synthetisch gebildeten Harnstoff aus dem Körper eliminiert. Es geht also bei diesem Vorgang nicht nur ein Teil der im Molekül der Aminosäure ruhenden chemischen Energie ungenutzt als die Energie des Ammoniakmoleküls dem Körper verloren, sondern es wird außerdem noch ein Teil der gewonnenen Energie dazu benutzt, um in einem rückläufig synthetischen Vorgange das Ammoniak an Kohlendioxyd wie man sagt zu „kuppeln“ und mit dem Harne auszuscheiden. Daraus geht hervor, daß der Organismus nicht imstande ist, die gesamte chemische Energie der Eiweißsubstanz ebenso restlos für seine energetischen Zwecke zu verwerten, wie er dies für Kohlehydrate und Fette tut, sondern daß ein Teil der Eiweißkörperenergie ungenutzt mit dem Harn den Körper verläßt, und zwar ein recht erheblicher Teil, nämlich annähernd 20 Proz. Nach Abzug dieses stickstoffhaltigen Anteiles wird nun aber der stickstofffrei gemachte Rest der Aminosäuren in ganz derselben Weise zu energetischen Zwecken herangezogen, wie die übrigen stickstofffreien Bestandteile der Nährstoffe auch, d. h. er wird schließlich ebenfalls zu Kohlensäure und Wasser verbrannt.

So ungemein wichtig diese verschiedenen Komplexe von Stoffwechselvorgängen nun auch für eine biologische Fragestellung sind, so vollkommen gleichgültig wird ihr Ziel, sobald wir die Sache

rein chemisch betrachten. Dann hört nämlich die biologische Bedeutung völlig auf und die Frage, zu welchem Zweck irgend ein solcher Vorgang verläuft, verliert sich ins Wesenlose. Und das liegt ganz einfach daran, daß wir bei rein chemischer Betrachtung überhaupt gar kein Urteil darüber haben, zu welchem Zwecke irgend eine Umwandlung geschieht. Wenn wir z. B. in dem strömenden Blute irgend eine Aminosäure finden, so ist eine Entscheidung darüber von vornherein gar nicht möglich, ob diese Aminosäure etwa aus einem früher einmal Zellbestand gewesenen Eiweißkörper entstanden ist, oder ob sie soeben aus den Nährstoffen gebildet und durch die Darmwand resorbiert wurde. Genau so verschmilzt natürlich der Zucker des Blutes chemisch zu einer vollkommenen Einheit, wenn er auch physiologisch zwei ganz verschiedene Quellen hat, nämlich einerseits wiederum aus den Nährstoffen und andererseits durch Aufspaltung des Zellglykogens entstehen kann, die sofort eintritt, wenn aus irgend welchen Gründen der Zuckergehalt des Blutes unter seine physiologische Norm sinkt. Ebenso verschwindet der Unterschied, ob ein Stoffwechselvorgang zum Zweck der Deckung der Abnutzung oder zur Freisetzung von Energie geschieht, vollständig bei rein chemischer Betrachtung. Denn wenn auch naturgemäß bei den Vorgängen zum Zweck der Energiegewinnung die oxydativen Prozesse zahlenmäßig gewaltig in den Vordergrund treten, so ist auch für die meisten von ihnen eine voraufgehende hydrolytische Spaltung die Vorbedingung; und andererseits gehen natürlich auch bei den Abnutzungsvorgängen der lebenden Substanz oxydative Veränderungen vor. Kurzum, man tut am besten, für die rein chemische Betrachtungsweise alle diese Unterschiede, nachdem man sich einmal über sie klar geworden ist, gänzlich beiseite zu lassen und nur noch nach den Vorgängen selbst zu fragen.

Die Vorgänge des Stoffwechsels sind nun rein chemisch betrachtet, um es kurz zu rekapitulieren, im wesentlichen dreierlei Art.

Erstens kommen synthetische Vorgänge in der lebenden Substanz vor. Diese spielen eine entscheidend wichtige Rolle bei den Vorgängen der Assimilation, des Aufbaues neuer lebender Substanz. Sie spielen aber auch eine durchaus nicht unwichtige Rolle bei den Vorgängen, die mit der Abnutzung lebender Substanz und mit dem Energiegewinn aus den Nährstoffen verbunden sind. Wir haben ja oben bereits den Fall der Harnstoffbildung

erwähnt, bei dem ein synthetischer Vorgang dazu dient, um einen Giftstoff unschädlich zu machen. Solche Entgiftungen durch synthetische Vorgänge, durch sogenannte Kuppelungen, sind im Stoffwechsel ziemlich häufig. Sobald entweder im Darm durch Bakterienwirkung entstandene und dann resorbierte oder auch durch pathologische Verschiebungen in der lebenden Substanz selbst giftige Zwischenprodukte im Stoffwechsel auftreten, die der Körper nicht sofort weiter verbrennen kann, so werden sie durch synthetische Vorgänge unschädlich gemacht, und zwar in der Hauptsache durch Kuppelung an Schwefelsäure oder an Glykuronsäure, zuweilen auch an Glykokoll, und erscheinen dann als die sogenannten gepaarten Säuren im Harn. Wir dürfen also bei einer allgemeinen chemischen Betrachtung der Stoffwechselprozesse diese relativ einfachen Synthesen nicht aus dem Auge verlieren. Im übrigen scheint es heute ziemlich sicher zu sein, daß auch bei den Abbauvorgängen an einzelnen Stellen der verwickelten Prozesse sich hin und wieder Synthesen dazwischen schieben zu dem Zwecke, aus sehr schwer angreifbaren, während der Abbauvorgänge entstandenen Zwischenprodukten leichter angreifbare zu machen. Um ein Beispiel zu nehmen, so scheint es ziemlich wahrscheinlich zu sein, daß im Stoffwechsel beim Abbau der Nährstoffe Essigsäure entsteht, die ihrerseits unangreifbar ist und erst nach einer Zusammenkuppelung zweier Moleküle von Essigsäure zu Acetessigsäure wiederum weiterer Umwandlungen fähig ist.

Die zweite große Gruppe von Stoffwechselvorgängen sind die mehrfach erwähnten hydrolytischen Vorgänge, denen wir beim Abbau der Eiweißkörper zu Aminosäuren, der Stärke und des Glykogens zu Zucker, der Fette zu Fettsäuren und Glycerin usw. gegenübertreten. Es sind Spaltungsvorgänge unter Aufnahme von Wasser, ohne Zutritt atmosphärischen Sauerstoffs.

Die dritte große Gruppe endlich sind die Oxydationen, die schließlich zu Kohlensäure und Wasser führen, und deren Erforschung erst in jüngster Zeit in ein ganz neues Stadium getreten ist.

Fragen wir uns nun, bei welchem dieser drei Komplexe die Stoffwechselfermente ihre Rolle spielen können, so müssen wir bedauernd zugestehen, daß wir bisher mit vollkommener Sicherheit nur das eine sagen können, daß die Fermente bei den hydrolytischen Spaltungen zweifellos die entscheidende Rolle spielen.

Inwieweit bei den synthetischen Vorgängen im Organismus Fermente mitwirken, darüber können wir zurzeit absolut nichts Sicheres aussagen. Dies gilt schon für die einfache Umkehrung der typischen hydrolytischen Vorgänge bei den Fetten und Kohlehydraten. Es sind zwar unzweifelhaft im Reagenzglase Umkehrungen einfacherer hydrolytischer Vorgänge, einfachste Synthesen durch Fermente beobachtet, so vor allem die Synthese von Doppelzuckern aus einfachen Hexosen und die Synthese von Glycerinestern aus Fettsäuren und Glycerin. Aber gerade jene Vorgänge, die unzweifelhaft bei den Synthesen im Organismus die Hauptrolle spielen, also die Bildung von Neutralfetten aus Fettsäuren und Glycerin und die Bildung von Stärke bzw. Glykogen aus einfachsten Hexosen sind unter ähnlichen Bedingungen wie im Organismus noch niemals unter der Mitwirkung von Fermenten beobachtet worden. Die Bildung von Neutralfetten findet nur bei absolutem Wasserausschluß statt; und eine Bildung von anderen Stoffen als einfacheren Disachariden aus Hexosen ist überhaupt noch nicht durch Fermente bewirkt worden. Desgleichen ist bisher noch niemals die fermentative Katalyse der Synthese von Polypeptiden, geschweige denn von höheren Eiweißkomplexen sichergestellt worden, wenn auch einzelne Beobachtungen dieser Art vorliegen. Es sind also zurzeit alle Spekulationen darüber, ob bei den synthetischen Vorgängen im Organismus und vor allen Dingen bei den Vorgängen, die zur Synthese lebender Substanz führen, bei der eigentliche Assimilation, Fermente mitwirken, vollkommen aus der Luft gegriffen. Es hat auch gar keinen biologischen Wert, hier mit Konjekturen zu arbeiten, denen jede experimentelle Basis bisher fehlt: wir müssen also die Frage, ob bei den Vorgängen der Assimilation Fermente mitwirken, vollkommen zurückstellen. Dasselbe gilt auch für jene einfacheren Vorgänge, die mit der Kuppelung zwecks Entgiftung irgend welcher Substanzen im Stoffwechsel einhergehen. Auch hier ist eine fermentative Beschleunigung solcher Vorgänge noch niemals beobachtet worden. Weder die Kuppelung von Kohlendioxyd an Ammoniak zur Harnstoffbildung, noch die Kuppelung irgend welcher Stoffe an Schwefelsäure oder Glykuronsäure können wir mit irgend welcher faktischen Berechtigung auf Fermentwirkungen zurückführen. Die Frage fermentativ beschleunigter Synthesen im Tierkörper müssen wir also vorläufig vollkommen aus der Diskussion ausschalten.

Aber auch die Frage nach der Mitwirkung von Fermenten an den eigentlichen Stoffwechselvorgängen, die schließlich am letzten Ende zu einer definitiven Oxydation der Körperstoffe führen, steckt noch voller ungelöster Probleme. Wir müssen uns, wie schon mehrfach bemerkt, hier noch vielfach mit Analogieschlüssen und Hypothesen behelfen, da das experimentelle Material, speziell für die tierischen Zellen, noch außerordentlich spärlich und nicht frei von prinzipiellen Widersprüchen ist. Insbesondere ist die Frage, inwieweit die wirklich nachweisbaren oxydierenden Fermente, die sogenannten Oxydasen, eine wesentliche Rolle im Stoffwechsel spielen, außerordentlich schwer zu beantworten. Die Reaktionen, die wir im Reagenzglas den Oxydasen zuschreiben können, sind solche, die ohne jeden Zweifel mit den Stoffwechselvorgängen höchstens eine ganz lose Analogie besitzen; meistens handelt es sich um die Oxydation aromatischer Chromogene, wie z. B. komplizierterer Phenole oder des Tyrosins zu Farbstoffen; und auch bei diesen Prozessen treten niemals tiefgreifende Oxydationen, sondern meistens nur recht oberflächliche Veränderungen ein, bei denen nur Wasserstoff wegoxydiert, niemals aber das eigentliche Kohlenstoffgerüst der betreffenden Stoffe angegriffen wird. Dagegen greifen die nachweisbaren Oxydasen der Zelle keine der wichtigen Körperstoffgruppen an: weder Fette, Eiweißkörper noch Kohlehydrate werden von diesen Fermenten irgendwie tangiert. Wenn wir ihnen eine Rolle in dem komplizierten Getriebe zuschreiben wollen, als welches sich uns der Abbau der Nährstoffe darstellt, so handelt es sich, wie gesagt, immer ganz ausschließlich um Hypothesen und Analogisierungen. Für den Abbau der einfachen Zucker haben diese Analogien wenigstens insofern eine feste Basis, als wir sie mit den gesicherten Verhältnissen der Hefegärung vergleichen können und eben nur die experimentell, wie bereits erwähnt, noch mangelhaft gesicherte Hypothese dazunehmen müssen, daß die tierische Zelle in ganz ähnlicher Art arbeitet, wie die Hefezelle, d. h. mit Hilfe von Fermenten, die der Zymase der Hefe vergleichbar sind. Nehmen wir nun weiter an, daß die in der Zelle nachweisbaren Oxydasen außerdem die Funktion haben, gewisse labile Zwischenprodukte, die bei diesen Gärungsprozessen entstehen, zu oxydieren, so können wir uns in der Tat mit Hilfe dieser Hypothesen und Analogien ein Bild machen, wie die Fermente, wenn sie an dem Abbau

der Zucker einen wesenswichtigen Anteil haben, ihre Arbeit vollziehen könnten. Bei den Eiweißkörpern versagt aber auch diese Spekulation. Wir können nicht einmal mit Sicherheit sagen, daß der erste Akt der Stoffwechselverwandlung der Aminosäuren, ihre Desaminierung, durch Fermente geschieht, denn diese Fermente sind nach dem Absterben der Zelle nicht mehr nachweisbar. Von einem fermentativen Abbau der höheren Fettsäuren schließlich wissen wir absolut gar nichts. Man hat bisher noch niemals ein Ferment auffinden können, das im Reagenzglase irgend eine Einwirkung auf die langen Kohlenstoffketten der Fettsäuren besäße.

Der einzige Fall, wo wir außer rein hydrolytischen Fermenten noch eine sichere Beteiligung auch von oxydierenden Fermenten bei den Stoffwechselumwandlungen gewisser Stoffe beweisen können, ist die Umwandlung der Purine, wie sie aus den Nukleoproteiden durch den hydrolytischen Abbau entstehen. Bei diesen Stoffen ist tatsächlich durch rein experimentelle Forschung der ganze Weg, welchen diese Körperstoffe bzw. die Stoffe der Nahrung gehen, klargelegt. Es ist hier das erreicht, was für alle übrigen physiologisch wichtigen Substanzen noch ein frommer Wunsch ist: wir kennen die Ausgangsstoffe ganz genau, wir können ganz genau den chemischen Weg verfolgen, auf dem sie schließlich in ihre letzten Umwandlungs- und Ausscheidungsprodukte übergeführt werden, und kennen auch schließlich die Fermente, mit deren Hilfe diese chemischen Wege beschritten werden. Da ferner diese auf rein chemischem Wege im Reagenzglas festgestellten Tatsachen restlos übereinstimmen mit den Ergebnissen, die man aus Stoffwechselversuchen mit diesen Körpern ziehen kann, so bildet in der Tat die Lehre von der Stoffwechselumwandlung der Nukleoproteide sozusagen ein Schulbeispiel für eine spätere Gestaltung der ganzen Lehre von den chemischen Umwandlungen im Stoffwechsel überhaupt. In derselben Art, wie diese Verhältnisse aufgeklärt worden sind, müßte man auch Aufschlüsse über das Schicksal der anderen Nährstoffe bekommen können. Aber hier liegen eben die Umstände ganz besonders günstig. Alle diese nebeneinander entstehenden Stoffe sind durch markante chemische Eigenschaften kenntlich und relativ leicht voneinander zu trennen; und vor allen Dingen ist hier der Fall bemerkenswert, daß die letzten Umwandlungen vor der Ausscheidung keine sehr tiefgreifenden sind, daß hier keine restlosen Oxydationen zu Kohlen-

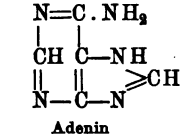
säure und Wasser eintreten, daß auch die stickstoffhaltigen Kerne nicht aufgesprengt werden, sondern daß eben diese Stoffe nur einer relativ einfachen chemischen Umwandlung unterliegen, bevor sie zur Ausscheidung gelangen. Alle diese günstigen Umstände haben es mit sich gebracht, daß wir, wie gesagt, den Stoffwechsel der Nukleoproteide in allen seinen Phasen nunmehr vollständig kennen. Wenn also auch die Vorgänge bei allen übrigen Nährstoffen schon deswegen sehr viel komplizierter verlaufen, weil hier eben viel tiefer greifende Umwandlungen vor sich gehen, so erscheint es doch zweckmäßig, die Umwandlung der Nukleoproteide allen weiteren speziellen Erörterungen vorauszuschicken, weil sich an diesem Schulbeispiel die Prinzipien aller dieser Vorgänge am einfachsten und leichtesten auseinandersetzen lassen.

Der Abbau und die chemische Umwandlung der Nukleoproteide gehen in drei voneinander getrennten Etappen vor sich. Der erste Akt ist die Aufspaltung des Nukleoproteidmoleküls in seine beiden wesentlichen Komponenten, den Eiweißpaarling und die Nukleinsäure. Wenn es sich bei dieser Bindung überhaupt um eine chemische Komplexbildung im eigentlichen Sinne des Wortes und nicht, wie auch möglich, um eine einfache Salzbildung handelt, so wird diese Bindung doch relativ leicht gelöst. Jedenfalls können wir mit ziemlicher Sicherheit nachweisen, daß diese Spaltung der Nukleoproteide in ihre beiden wesentlichen Komponenten schon durch die Fermente des Darmes, durch Pepsin und Trypsin bewirkt wird. Darin liegt also nichts Spezifisches, und dieser Vorgang ist, soweit er die Nukleoproteide der Nahrung anbelangt, kein Stoffwechselvorgang. Dagegen ist die weitere Umwandlung der Nukleinsäuren in ihren wesentlichen Zügen jedenfalls ein Reservat der Stoffwechselfermente. Freilich scheint nach neueren Arbeiten sowohl im Darm, wie auch im Blut eine geringfügige primäre Aufspaltung einzutreten, wobei schon Phosphorsäure frei wird. Doch sind diese Dinge noch nicht völlig geklärt, und jedenfalls kann man mit Sicherheit ausschließen, daß die definitive Aufspaltung der Nukleinsäuren in ihre Bruchstücke auf anderem Wege erfolgt, als durch Zellfermente. Durch diese, die in verschiedenen Organen in verschiedenem Ausmaße vorhanden sind, werden schließlich die Nukleinsäuren zerlegt in ihre drei essentiellen Komponenten, nämlich die Phosphorsäure, die Kohlehydrate und die basischen Bestandteile Purine und Pyrimidine.

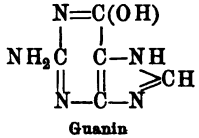
Der dritte Akt der Nukleoproteidumwandlung ist dann die weitere Umsetzung dieser Paarlinge, die wir allerdings bisher nur an den Purinen genau verfolgen können. Die Phosphorsäure bedarf keiner weiteren Umwandlung, die Kohlehydrate gehen denselben Schicksalen entgegen wie die anderen Zucker im Organismus auch, und über das Schicksal der Pyrimidinkomplexe wissen wir bisher gar nichts. Die Purine werden, um es in wenigen Worten zusammenfassend auszudrücken, zunächst partiell desaminiert, und dann die so entstehenden Produkte durch andere Fermente weiter oxydiert, bis als letzte harnfähige Produkte, je nach den Bedingungen und der Tierart, Harnsäure oder Allantoin entstehen, sowie möglicherweise bei manchen Tieren durch weitere Oxydation noch Harnstoff.

Sehen wir also von der einfachen Abspaltung des Eiweißpaarlings aus den Nukleoproteiden von jetzt an ganz ab, so bleibt immer noch eine ganze Reihe von chemischen Vorgängen hintereinander übrig, die bei der Umwandlung und Ausscheidung der Nukleinsäure eine Rolle spielen. Und für jeden einzelnen dieser chemischen Prozesse hat man spezifische Fermente nachweisen können. Diese Fermente der lebenden Zelle sind auch nach dem Tode noch in den Buchnerschen Preßsäften oder in Organbreien oder Organpulvern nachweisbar, erfüllen also das in der Einleitung gegebene Postulat der Reproduzierbarkeit außerhalb des lebenden Körpers. Wir finden also bei diesen chemischen Vorgängen, die durch Fermente katalysiert werden, eine ganz besonders lange und interessante Reihe von Stufenreaktionen, bei denen immer die folgende Phase durch die Wirkung der vorhergehenden Phase bedingt ist, eine Erscheinung, wie sie ja bei den Fermentvorgängen so häufig aufzufinden ist. Wollen wir nun die Wirksamkeit der Fermente im einzelnen verfolgen, so müssen wir uns etwas näher mit dem komplizierten Bau der Nukleinsäuren vertraut machen. Sind auch hier noch nicht alle Einzelheiten definitiv aufgeklärt, ist insbesondere die Natur des Kohlehydrats noch in vielen Fällen unsicher, da man nicht weiß, ob es sich um eine Pentose oder eine Hexose handelt, so ist es doch für die allgemeine Darstellung gestattet, über diese Unklarheiten hinwegzusehen und ein allgemeines Schema des Baues der Nukleinsäuren aufzustellen. Wie bereits erwähnt, bestehen die Nukleinsäuren aus drei prinzipiell verschiedenen Spaltungsprodukten,

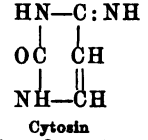
nämlich der Phosphorsäure, dem Kohlehydrat und den basischen Resten. Die Verknüpfung dieser Elemente geht nun folgendermaßen vor sich. Als einfachster Komplex bildet sich zunächst eine glykosidähnliche Verbindung des Zuckers, wie gesagt entweder einer Pentose oder einer Hexose, mit je einem der basischen Elemente aus. Diese basischen Elemente sind in den kompliziertesten Nukleinsäuren vier, und zwar zwei Purinbasen, nämlich das Adenin und das Guanin und zwei Pyrimidinbasen, und zwar kommt in allen Nukleinsäuren das Cytosin vor, während sonst die beiden anderen Pyrimidinbasen Uracil und Thymin sich vertreten können. Die chemische Konstitution dieser basischen Substanzen ist folgende:



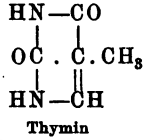
Adenin
(6, Aminopurin)



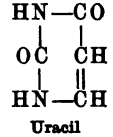
Guanin
(2, Amino, 6 Oxypurin)



Cytosin
(6, Amino, 2 Oxypyrimidin)



Thymin
(5 Methyl, 2, 6 Dioxypyrimidin)



Uracil
(2, 6 Dioxypyrimidin)

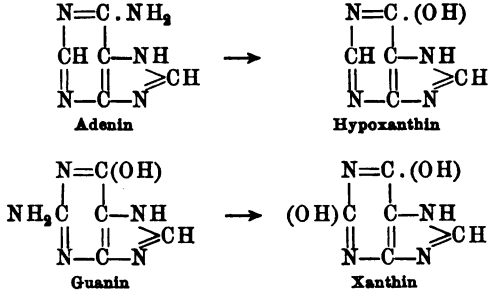
Die so entstandenen Glykoside der basischen Substanzen bezeichnet man nach dem Vorgang von Levene als Nukleoside; jedes dieser Nukleoside tritt nun wieder in eine esterartige Verbindung mit einem Molekül Phosphorsäure, so daß nunmehr schon ein Komplex aus drei Spaltstücken entsteht. Diese Komplexe bezeichnet man als Nukleotide. Endlich vereinigen sich nunmehr je vier solcher Nukleotide, und zwar dadurch, daß ihre Phosphorsäureketten sich durch Sauerstoffbrücken verknüpfen; damit ist das Molekül der Nukleinsäure aufgebaut, dem wir also folgendes Konstitutionsschema zugrunde legen können:

PhS—Zucker—Adenin
|
PhS—Zucker—Guanin
|
PhS—Zucker—Cytosin
|
PhS—Zucker—Uracil

Der Abbau dieses komplizierten Gerüstes unter dem Einfluß der spezifischen Fermente vollzieht sich nun folgendermaßen: Zunächst wird die Bindung zwischen den Phosphorsäureketten gelöst, so daß die Nukleotide frei werden. Diese Spaltung, die wahrscheinlich zum Teil schon im Darm und auch in der Blutbahn stattfindet, wird durch ein Ferment bewirkt, das die Autoren als Nukleinase bezeichnet haben, das man aber wohl besser als Nukleinacidase bezeichnen würde, um anzudeuten, daß es die Nukleinsäure selbst angreift. Nach erfolgter Wirkung dieses Fermentes setzen nun die eigentlichen und ausschließlich in den Organen vorkommenden Fermente ein, und zwar zunächst ein solches, das aus den Nukleotiden Phosphorsäure abspaltet, so daß nur noch die Verbindung von Base und Zucker, also das Nukleosid, zurückbleibt. Da dieses Ferment also nur die Nukleotide angreift, so hat man ihm folgerichtig den Namen Nukleotidase gegeben. Ob es ein einziges Ferment ist, das alle diese Nukleotide angreift, oder ob für jeden möglichen Komplex ein eigenes Ferment existiert, konnte bisher nicht entschieden werden. Der letzte Schritt der definitiven Zerschlagung des Nukleinsäuremoleküls in den Zellen ist die Spaltung des Glykosids in seine beiden Komponenten, die Base und den Zucker. Diese wird durch Fermente besorgt, die ausschließlich diese Nukleoside angreifen und die man deshalb als Nukleosidasen bezeichnet. Würde also die Sache ganz nach dem Schema verlaufen, so hätten wir stets im Stoffwechsel eine glatte Spaltung der Nukleoside in Basen und Kohlehydrat und könnten dann die weiteren Umwandlungen der basischen Bestandteile untersuchen. Indessen liegen die Verhältnisse hier schon sehr viel komplizierter, als sie dieses einfache Schema vermuten ließ. Einerseits hat man bisher noch niemals ein Ferment außerhalb der lebenden Zelle wirksam gefunden, das die Glykoside der Pyrimidinbasen spaltet; was also mit diesen im Stoffwechsel geschieht, ist wenigstens durch die Fermentforschung absolut nicht festzustellen. Wir müssen uns also bei unseren Darlegungen ganz ausschließlich auf die Purinbasen beschränken. Aber auch hier liegt nun die Sache nicht so einfach, daß unter allen Umständen eine glatte Spaltung der Glykoside des Adenins und Guanins, die man mit dem Namen Adenosin und Guanosin bezeichnet, stattfindet und dann erst eine weitere Umwandlung der freigesetzten Purinbasen. Im Gegen-

teil scheint im Stoffwechsel ein anderer Weg mindestens ebenso gern beschritten zu werden, daß nämlich die weitere Umwandlung der Purinbasen, und zwar eine Desaminierung bereits dann stattfindet, wenn sie noch mit dem Kohlehydrat gekuppelt sind. Dabei bilden sich Glykoside des Hypoxanthins bzw. Xanthins, und bei deren Spaltung natürlich nicht erst Guanin und Adenin, sondern direkt die desaminierten Umwandlungsprodukte Hypoxanthin und Xanthin. Inwieweit für alle diese einzelnen chemischen Vorgänge besondere Fermente notwendig sind, oder ob ein einziges spaltendes Ferment alle diese Glykosidbindungen löst, darüber wissen wir noch nichts Sicheres. Sehen wir also von der bisher experimentell noch nicht realisierten Auflösung der Pyrimidin-Kohlehydratbindung ab, so haben wir nun durch die Wirkung der bisher beschriebenen drei Fermente, der Nukleinase, der Nukleotidase und der Nukleosidase, eine glatte Scheidung des Nukleinsäuremoleküls in seine Spaltprodukte bewirkt.

Nunmehr beginnt die Tätigkeit der Fermente, an den so erhaltenen Purinen weitere Umwandlungen vorzunehmen. Durch Ersatz einer NH_2-Gruppe durch OH, also eine Desaminierung, geht das Adenin in Hypoxanthin über und entsprechend das Guanin in Xanthin, wie die folgenden Formelbilder erläutern:

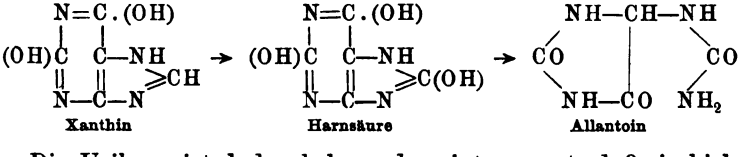


Die Umwandlung des Adenins und Guanins in ihre respektiven desaminierten Produkte ist zweifellos die Wirkung zweier spezifischer Fermente, die in den Körperorganen in verschiedenen Verhältnissen vorkommen, gelegentlich auch in einem oder dem anderen Organ ganz fehlen, und die man demgemäß als Adenase und Guanase bezeichnet hat. Außerdem kommen aber anscheinend noch weitere spezifische Fermente vor, die, wie bereits oben erwähnt, die noch an die Kohlehydrate gekuppelten basischen

Bestandteile desaminieren und die man demzufolge als Adenosinase und Guanosinase bezeichnet hat. Ob diese Fermente tatsächlich wieder ganz getrennt von den übrigen sind, ist ebenso wie noch manche Einzelheit auf diesem Gebiete noch ungenügend geklärt und kann hier übergangen werden. Jedenfalls erhalten wir schließlich als weitere Etappe auf dem Wege der Umwandlung der Nukleinsäuren die beiden Basen Hypoxanthin und Xanthin.

An beiden greift nun wieder eine neue Gruppe von Fermenten an, und zwar sind es diesmal oxydierende Fermente, die unter der Mitwirkung des Sauerstoffs der Luft diese beiden basischen Stoffe oxydieren, und zwar zu Harnsäure. Ob Hypoxanthin und Xanthin durch dasselbe Ferment oxydiert werden, ist wiederum nicht ganz klar, aber auch nicht von wesentlichem Belang. Das xanthinoxydierende Ferment bezeichnet man folgerichtig als Xanthinoxydase. Auch dieses Ferment ist ein reines Endoferment der Organe und läßt sich ebenfalls nach dem Tode der Zelle in Preßsäften usw. experimentell nachweisen.

Die Harnsäure ist nun schon anscheinend bei vielen Tieren, wie z. B. dem Menschen, ein harnfähiges Endprodukt. Sie wird nicht mehr weiter oxydiert und als solche ausgeschieden. Bei anderen Tieren aber, wie z. B. dem Pferde, ist die Harnsäure nicht das Endprodukt, sondern geht noch einer weiteren fermentativen Umwandlung entgegen, nämlich einer Oxydation zu Allantoin. Das Ferment, das diese Umwandlung bewirkt, die sogenannte Urikase, ist wiederum ein typisches Stoffwechselferment, das ausschließlich den Zellen angehört. Die Wirkung dieser beiden oxydierenden Fermente, der Xanthinoxydase und Urikase, mag folgendes Formelbild demonstrieren:



Die Urikase ist dadurch besonders interessant, daß sie bisher das einzige oxydierende Ferment ist, dessen physiologische Wirkung ebenso ganz klar aufgehellt ist wie ihre chemische. Während alle übrigen bekannten Oxydasen es nicht ohne weiteres gestatten, ihre im Reagenzglas nachgewiesene Wir-

kung auf physiologische Stoffwechselfragen zu übertragen, ist es bei der Urikase zweifellos der Fall. Sie hat im Stoffwechsel dieselbe Bedeutung wie im Reagenzglase, nämlich Harnsäure zu oxydieren, ein Vorgang, der bei vielen Tieren zweifellos ständig im Stoffwechsel vorkommt. Bei diesem Prozeß kennen wir Ausgangspunkt und Endpunkt ganz genau. Wir können berechnen, wieviel Sauerstoff dieser Vorgang verbraucht und wieviel Kohlensäure er produziert, d. h. wir können bei diesem einzigen chemischen, durch Fermente katalysierbaren Vorgang den wahren respiratorischen Quotienten des Vorganges messen, während wir sonst bei physiologischen Fragen immer nur den respiratorischen Quotienten einer ungeheuren Summe von Vorgängen messen können, über die wir im einzelnen nichts chemisch aussagen können. Aus allen diesen Gründen ist die Urikase eines der interessantesten Stoffwechselfermente.

Ob nun das Allantoin bei den Tieren, bei denen es gefunden wird, seinerseits das Endprodukt darstellt, oder ob es nur partiell erhalten bleibt und durch andere Fermente weiter oxydiert wird, darüber ist noch nichts Sicheres bekannt. Es wird von einigen Autoren ein weiterer Abbau zu Oxalsäure, von anderen zu Glyoxylsäure angenommen.

Im übrigen ist es auch nicht absolut sicher, ob nicht auch bei den Tieren, bei denen keine Zerstörung der Harnsäure zu Allantoin vorkommt, nicht doch noch ein andersartiger Abbau der Harnsäure eintritt, und zwar auf einem noch nicht näher bekannten Wege zu Harnstoff. Es ist in der Tat möglich, daß für den Abbau der Harnsäure zwei ganz verschiedene nach der Tierart differierende Mechanismen zu Gebote stehen. Doch sind diese Dinge alle noch vollkommen in der Schwebe und infolgedessen an dieser Stelle nicht im Detail zu behandeln.

Wir sehen also, daß wir im Falle der Nukleinsäure den ganzen Abbau von den kompliziertesten Molekülen des Nukleoproteids an bis zu den letzten definitiven Harnprodukten verfolgen können, und daß wir für jede Etappe dieses Weges Fermente aus den Organzellen isolieren können, welche diese Umwandlungen katalysieren. Hier sind also alle Bedingungen erfüllt, welche wir an die Erforschung einer Gruppe von Stoffwechselfermenten knüpfen können.

So günstig steht nun leider die Sache mit allen übrigen wichtigen Nährstoffen bzw. Körperstoffen nicht. Man kann im

allgemeinen sagen, daß es zwar gelungen ist, den Abbau dieser Stoffe durch Fermente zu reproduzieren, soweit es sich um die hydrolytischen Veränderungen handelt. Diese sind aber überall nur eine Vorbereitung für die eigentlichen wichtigen Stoffwechselprozesse, denn wenn wir die biologische Wichtigkeit an dem Gewinn von freier Energie messen wollen, so sind die hydrolytischen Vorgänge als solche ohne nennenswerten Belang, da ihr Energiegewinn entweder gleich Null oder zum mindesten sehr unbedeutend ist. Die wichtigen eigentlichen Stoffwechselprozesse verlaufen unter Aufnahme von Sauerstoff, sind also langsame Verbrennungsprozesse, die schließlich, wie ja schon mehrfach hervorgehoben, im letzten Schluß zu einer vollkommenen Zertrümmerung der Moleküle führen, so daß nur Kohlensäure und Wasser und bei den Eiweißkörpern der Harnstoff als fast völlig von verfügbarer Energie befreite Reste den Körper verlassen. Und für alle diese Vorgänge ist die fermentative Katalyse entweder noch gänzlich unbekannt, oder sie kann nur mit Zuhilfenahme verschiedener Hypothesen und Analogien untersucht werden.

Die hydrolytischen vorbereitenden Stoffwechselprozesse hingegen können wir bei allen Körperstoffen und Nährstoffen ziemlich deutlich beobachten.

Ein Vorgang, bei dem man überhaupt alle in der lebenden Zelle wirksamen hydrolytischen Fermente auch nach dem Tode der Zelle in Wirksamkeit erhalten sehen kann, ist die sogenannte Autolyse der Gewebe. Man kann sie sowohl an Aufschwemmungen isolierter Einzelzellen, wie z. B. an Hefen oder Blutkörperchen, beobachten, ebensogut aber auch an kompletten Organen. Wenn man z. B. ein Stück Leber operativ oder nach dem Tode des Tieres dem Körper entnimmt und in einer sterilen Flüssigkeit so aufbewahrt, daß eine bakterielle Infektion ausgeschaltet wird, so kann man schon bei gewöhnlicher Zimmertemperatur und noch viel schneller bei Bruttemperatur (37°) eine rapide Einschmelzung und Zerstörung des Organes feststellen, die schließlich zu einer fast völligen Auflösung führt, so daß nur die besonders gegen Fermentwirkungen resistenten Stützgewebe der Gefäße, des Bindegewebes usw. diesen Prozessen entgehen.

Da die morphologische Struktur der tierischen Zellen im wesentlichen auf ihrer Eiweißnatur beruht, so wird sich dieser Prozeß der Autolyse am sinnfälligsten dokumentieren durch eine

Auflösung dieser Eiweißbestandteile. In der Tat wird vielfach der Begriff der Autolyse gleichgesetzt mit einer spontan eintretenden hydrolytischen Zerstörung der Zellproteine. Es ist aber diese Gleichsetzung nicht berechtigt, denn gleichzeitig mit dem Abbau der Eiweißstoffe findet auch eine hydrolytische Zerspaltung aller übrigen in den Zellen vorhandenen Körperstoffe statt, also der höheren Kohlehydrate, der Fette, Nukleoproteide und Phosphatide. Wir sehen also, daß bei diesem Vorgang der Autolyse nach dem Tode plötzlich eine große Menge von Fermenten in die Erscheinung treten und energische Wirkungen entfalten. Man wird kaum zu der Annahme greifen können, daß nun etwa diese Fermente plötzlich erst nach dem Tode entstanden sind. Man wird vielmehr von vornherein annehmen müssen, daß diese Fermente auch schon während des Lebens in der Zelle vorhanden gewesen sind und daß sie erst nach dem Aufhören des Zellebens manifest werden. Und so war es denn gerade die Beobachtung dieser Autolyse, die zu allererst darauf hinwies, daß auch in den lebenden Organzellen Fermente tätig sind, und daß die ihnen zuzuschreibenden Wirkungen schon intra vitam in ähnlichen Vorgängen beruhen müssen, wie man sie am toten Material durch dargestellte Fermente beobachtet. Dann erhebt sich aber die sehr wichtige Frage, wieso denn nach dem Tode der Zelle plötzlich diesen Fermenten eine so ungeheuer gesteigerte Wirkung zuwächst, daß sie nunmehr nicht nur, wie dies intra vitam der Fall sein muß, einzelne Molekularkomplexe innerhalb der Zelle aufspalten, soweit dies gerade für den physiologischen Dienst der Zelle erforderlich ist, sondern daß ihre Wirkung so verstärkt wird, daß sie die ganze Zellstruktur zerstören und alle der Zelle selbst angehörigen chemischen Stoffe weitgehend aufspalten. Man kann nicht sagen, daß wir diese so ungemein schwierige Frage befriedigend beantworten können. Wir stoßen hier wieder einmal auf eins der vom Leben nicht abtrennbaren Attribute, durch die sich gerade eben die lebende Zelle so außerordentlich scharf von der toten unterscheidet. Denn schließlich ist es bei Licht betrachtet doch nichts anderes als eine Umschreibung der Tatsachen, wenn man den Sachverhalt dahin deutet, daß die Fermente, solange sie innerhalb der lebenden Zelle tätig sind, durch irgend welche Koordinationen die größte Zeit in einem latenten Zustande verharren, untätig sind, und ihre Tätigkeit nur dann

ausüben dürfen, wenn es eben gerade im Arbeitsplan der Zelle liegt. Gewiß kann man diesen Gedanken näher ausführen. Man kann sagen, daß die Zelle nicht eine einfache hohle Blase ist, in der alle Fermente nebeneinander liegen, sondern daß sie ein Gerüst aus kolloidalen Scheidewänden darstellt, so daß sich, um es grob auszudrücken, in den verschiedenen Ecken der Zelle verschiedene chemische Werkstätten etablieren können; aber durch alle solche Überlegungen kommen wir um den springenden Punkt nicht herum, daß eben in der lebenden Zelle Koordinationen zu finden sind, die eine übermäßige und schädliche Tätigkeit der Fermente verhindern, während dies nach dem Tode nicht mehr der Fall ist. Nach dem Tode der Zelle fallen eben alle diese Regulationen und Hemmungen fort. Es beginnt nunmehr ein schrankenloses Walten aller Fermente gleichzeitig, das nicht eher zur Ruhe kommt, als bis sie ihre chemische Funktion restlos ausgeübt und alles ihnen zur Verfügung stehende Material vollständig hydrolytisch gespalten haben. In der Tat finden wir also in dem Vorgang der Autolyse ein ins Groteske verzerrtes Bild von dem Wirken der Fermente innerhalb der lebenden Zelle wieder: in der lebenden Zelle ein wohltemperiertes, bis ins feinste quantitativ abgestuftes Wirken der Fermente als weise benutzter Werkzeuge der lebenden Zelle, nach dem Tode ein hemmungsloses und sinnloses Zerstören der abgetöteten Substanz. Die Hauptsache dabei aber für unsere Betrachtung, die sich ja nur mit den Fermentvorgängen beschäftigen soll, ist die, daß wir wohl annehmen dürfen, daß keine neuen Fermente nach dem Tode der Zelle auftreten, sondern daß alle die Vorgänge, die wir bei der Autolyse in weit größerem Maße beobachten können, doch jedenfalls schon, wenn auch in geringfügigerer Ausdehnung, in der lebenden Zelle aufzufinden sind. Und so ist denn das Studium der Autolyse der Gewebe sehr fruchtbringend gewesen für das Studium der Organfermente. Denn nachdem man nun einmal in diesem Bilde der Autolyse sozusagen eine Gesamtübersicht bekommen hatte, welche Fermente in den Organzellen tätig sein können, konnte man nun daran gehen, einzelne Gruppen von Fermenten genauer zu studieren und soweit möglich aus den Organen zu isolieren. Man hat dann in der Tat eine ganze Reihe von Verfahren ausgearbeitet, um an die Stelle der relativ rohen Beobachtung der Autolyse des ganzen Organes Fermentpräparate zu setzen. Einen Teil dieser intra-

zellulären Fermente kann man schon durch feine Zerreibung des Organes und Extraktion mit geeigneten Mitteln herausbekommen, andere gehen wieder in Buchnersche Preßsäfte usw., aus denen dann durch verschiedene chemische Trennungsverfahren schließlich relativ reine Fermentlösungen zu erhalten sind. In anderen Fällen gelingt es durch Trocknung der fein zerkleinerten Organe zu Fermentpräparaten zu gelangen, die handlicher sind als die Untersuchung des frischen, nach dem Tode entnommenen Organes. Kurzum, durch verschiedene Methoden ist es gelungen, bis zu einem gewissen Grade die einzelnen Fermente, die gemeinsam in den Organen tätig sind, voneinander zu trennen und getrennt zu untersuchen. Man hat denn auch tatsächlich gefunden, daß von allen untersuchten Organen die wichtigsten Fermente des hydrolytischen Abbaues der Körperstoffe erhältlich sind, wenn auch in einzelnen Organen das eine oder andere zu fehlen scheint.

So konnte man denn z. B. nachweisen, daß Fermente, welche die Stärke spalten, also Amylasen, in allen Organen anwesend sind. Freilich handelt es sich ja hier eigentlich um Fermente, die nicht die Stärke, sondern die tierische Stärke, das Glykogen, intra vitam zu spalten haben, und so ist denn auch vielfach dieses Ferment nicht als Amylase, sondern als Glykogenase bezeichnet worden. Indessen ist ein Beweis für die Verschiedenheit der Glykogenase von der Amylase nicht geführt, da jedenfalls die Extrakte tierischer Organe auch Stärke abbauen. Wahrscheinlich ist kein wesenswichtiger Unterschied zwischen der Wirkung der einzelnen Fermente auf Stärke und Glykogen zu verzeichnen. Wir wollen sie also ruhig weiterhin als Amylase der tierischen Organe bezeichnen. Ihre Funktionen sind ohne jeden Zweifel die, das Glykogen der Zellen in Zucker überzuführen. Wenn auch der Abbau des Glykogens noch weniger genau untersucht ist, als der der Stärke, so scheint doch auch hier der Abbau über die Maltose zu gehen, wenigstens finden wir ebenfalls, wie im Darmsaft, ein maltosespaltendes Ferment, die Maltase, als ständigen Begleiter der Amylase.

Wie dies genau den biologischen Erfordernissen entspricht, fehlt dagegen eine (rohrzuckerspaltende) Invertase allen inneren Organen; gelangt doch niemals Rohrzucker in der Norm an die tierischen Gewebe, da er stets im Darm in seine Bestandteile Traubenzucker und Fruchtzucker gespalten wird. Infolgedessen

wäre für eine Invertase keine biologische Funktion vorhanden; und aus diesem Grunde fehlt sie, wie gesagt, stets.

Ähnlich einfach liegt die Sache bei den Fetten. In allen Organen sind fettspaltende Fermente vorhanden, deren Funktion ja ebenfalls ganz klar die ist, die Neutralfette der Zelle in Fettsäure und Glycerin überzuführen, wenn es sich darum handelt, die Fettdepots zu mobilisieren.

Daß fernerhin auch die sämtlichen Fermente, die den Nukleinstoffwechsel bewirken, in den Zellen vorhanden sind, haben wir oben ausführlich auseinandergesetzt.

Vor allen Dingen sind aber in allen Zellen proteolytische Fermente aufzufinden. Früher glaubte man, einen wesenswichtigen Gegensatz zwischen dem Eiweißabbau im Darmkanal und dem bei der Autolyse in der Form konstruieren zu können, daß bei der Autolyse die Peptone gänzlich fehlen oder nur in Spuren vorhanden sind, und daß sich außerdem bei dem proteolytischen Abbau durch Zellfermente ein wichtiges Spaltprodukt der Eiweißkörper, nämlich das Arginin, nicht auffinden läßt. Diese scheinbaren Abweichungen haben bei der näheren Untersuchung der Vorgänge eine sehr einfache Erklärung gefunden. Die Nichtauffindbarkeit der relativ noch komplizierteren Eiweißzwischenprodukte, also der Peptone im weitesten Sinne, beruht darauf, daß sich in allen Zellen sehr wirksame Fermente vom Erepsintypus auffinden lassen, die sogenannten Peptasen der Zelle, die mit großer Geschwindigkeit die als Zwischenprodukte entstehenden Peptone weiter aufspalten, so daß schließlich nur freie Aminosäuren übrig bleiben. Es entspricht auch dies wieder ganz genau den biologischen Erfordernissen, die ja dahin gehen, daß ein Eiweißmolekül, das einmal zum Abbau reif geworden ist, möglichst schnell und möglichst restlos in seine einfachsten Bruchstücke zerschlagen werden soll, damit diese dann entweder zu neuer Assimilation oder zum Abbau nach erfolgter Desaminierung frei werden.

Die Nichtauffindbarkeit des Arginins beruht darauf, daß in dem Organfermentgemisch sich ein weiteres spezifisches Ferment Arginase vorfindet, das ausschließlich auf das Arginin eingestellt ist und dieses in Ornithin und Harnstoff weiter spaltet. Dieses Ferment fehlt im Darmkanal vollständig, ist also ausschließlich ein Endoenzym der Gewebe. Es ist deswegen physiologisch interessant, weil wir daraus ersehen können, daß nicht der ganze Harn-

stoff ein oxydatives Stoffwechselprodukt der restlosen Zertrümmerung der Eiweißkörper ist, sondern ein Teil auf diesem Wege durch rein hydrolytischen Abbau des Arginins entstehen kann.

Damit aber diese Fermente wirken können, muß zuvor ein Ferment tätig sein, welches das genuine Eiweiß angreift, also eine Protease im eigentlichen Sinne des Wortes. Solche Proteasen sind nun aus den verschiedenen Organen mehr oder minder isoliert worden, die von verschiedener Natur zu sein scheinen. Im allgemeinen kann man sagen, daß die proteolytischen Fermente der Organe weder mit dem Trypsin, noch mit dem Pepsin im Darmkanal unbedingt identifiziert werden können. Die Verhältnisse sind noch nicht ganz klar, aber es hat eher den Anschein, als ob das proteolytische Ferment der Gewebe eine Art Mittelstellung zwischen Trypsin und Pepsin insofern einnimmt, als es ein Wirkungsoptimum bei einer leicht sauren Reaktion zeigt, einer Reaktion, wie sie überhaupt die Norm der aktuellen Reaktion in den Geweben darzustellen scheint (vgl. S. 14). Man kann das auch so ausdrücken, daß man sagt, eine Differenzierung in zwei so gänzlich verschiedene Fermente mit so gänzlich verschiedenen optimalen Wirkungsbedingungen, wie sie der Angriff der Eiweißkörper im Darm verlangt, ist für den Abbau des Eiweißes der Gewebe, der ja immer unter den vollkommen gleichen Reaktionsbedingungen innerhalb der lebenden Organe erfolgt, nicht vonnöten gewesen. Tatsächlich scheint die Endoprotease der Gewebe in gewisser Beziehung mehr den ebenfalls noch undifferenzierten Proteasen der wirbellosen Tiere zu gleichen. Jedenfalls sind die Endoproteasen der Gewebe Fermente von ganz eigenem charakteristischem Typus, und es ist deswegen zweifellos falsch, von einem „Trypsin“ der Gewebe zu sprechen, wie das namentlich früher sehr häufig der Fall gewesen ist. Die wichtigste Tatsache ist jedenfalls die, daß durch das ineinandergreifende Wirken dieser beiden Fermenttypen, nämlich der eigentlichen Protease der Gewebe und der dann einsetzenden Peptasen eine restlose hydrolytische Aufspaltung der Eiweißkörper der Organe erfolgt. Nehmen wir dann noch die erwähnte Wirkung der Arginase hinzu, so bleibt schließlich als Produkt der Proteasenwirkung der Gewebe nichts anderes übrig als ein Gemisch vollkommen freier Aminosäuren, die dann entweder wieder zu erneuter Assimilation benutzt oder nach erfolgter Desaminierung verbrannt werden.

Beide Probleme aber, sowohl die Rückverwandlung von Aminosäuren in Eiweiß oder eiweißähnliche Komplexe, wie auch der Vorgang der Desaminierung und der weitere Abbau sind, soweit es wenigstens die Frage der Mitwirkung von Fermenten anbelangt, bisher vollkommen offene Fragen.

Was zunächst die Frage der umkehrbaren Wirkungen der eiweißspaltenden Fermente anbelangt, also den Aufbau höherer Molekularkomplexe aus einfacheren, speziell aus freien Aminosäuren, so ist deren Möglichkeit auch im Organismus nicht unbedingt von der Hand zu weisen. Wir kennen einen Vorgang, der nach den modernen Anschauungen zum mindesten mit großer Wahrscheinlichkeit als eine Umkehrung der Pepsinwirkung aufgefaßt werden muß. Es ist dies die sogenannte Plasteinbildung. Die wesentliche Erscheinung dieses Vorganges ist, daß bei Zusatz einer wirksamen Pepsinlösung zu den Lösungen von Albumosen und ähnlichen Komplexen unter bestimmten Bedingungen Niederschläge auftreten, die man eben als Plasteine bezeichnet hat. Die Bildung solcher unlöslicher Komplexe aus löslichem Pepton usw. faßt man nun neuerdings vielfach und wahrscheinlich mit Recht als eine Umkehrung der Pepsinwirkung auf, die vorher aus genuinen Eiweißkörpern eben diese Albumosengemische hergestellt hat. Freilich sind die Einzelheiten dieses Vorganges noch völlig ungeklärt. Im günstigsten Falle aber handelt es sich hier eben um eine Umkehrung der Pepsinwirkung, die also immerhin noch an relativ komplizierteren Gebilden, zum mindesten Polypeptiden, anzugreifen scheint. Ob es auch eine Umkehrung der totalen Aufspaltung der Aminosäuren gibt, also eine Verkettung von Aminosäuren durch dieselben Fermente, die vorher ihre Abspaltung aus Polypeptidkomplexen bewirkt haben, ist noch sehr zweifelhaft. Es liegt hier eine Beobachtung vor, die angeblich die Entstehung eines protaminähnlichen Komplexes aus freien Aminosäuren sichergestellt haben will, sowie ganz neuerdings einige dafür sprechende Versuche von Abderhalden. Bisher ist aber diese wichtige Reaktion, die Verkettung zweier Aminosäuren zu einem Polypeptide unter dem Einflusse synthetisch wirkender Fermente nicht sichergestellt.

Was nun den zweiten Vorgang, die Desaminierung der Aminosäuren anlangt, so stehen wir hier vor einem Dilemma, das schon auf S. 18 Erwähnung gefunden hat. Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß derjenige Anteil der Aminosäuren, der nicht

wieder zur Assimilation der lebenden Substanz benutzt wird, zum allergrößten Teile vor dem definitiven Abbau desaminiert wird. Dieser Desaminierung entgeht in der Norm eigentlich nur der Argininanteil der Proteine[1]), der, wie bereits erwähnt, durch die Arginase direkt zu Harnstoff abgebaut wird, während freilich auch hier das übrig bleibende Ornithin wohl ebenfalls der Desaminierung verfällt; sowie ferner zum mindesten ein Teil des Cystinanteils, der ohne Desaminierung durch Oxydation in Taurin umgewandelt und mit der Galle ausgeschieden wird. So findet also der Vorgang der Desaminierung ständig in der lebenden Zelle statt; aber es ist bisher nicht gelungen, den Vorgang im Reagenzglase als fermentativen nachzuweisen. Nur die lebende und überlebende Organzelle hat die Fähigkeit der Desaminierung, aus der toten Zelle lassen sich die betreffenden Fermente nicht mehr isolieren. Alle dem entgegenstehenden Angaben, auch soweit sie die Hefezelle betreffen, sind als widerlegt zu betrachten. Wo eine solche angebliche Desaminierung an toten Zellen oder Organen eingetreten ist, ist sie zweifellos auf bakterielle Wirkungen zurückzuführen. Und doch gibt es ein wirklich desaminierendes Ferment, das aber bisher an den allermeisten tierischen Organzellen eben

[1]) Es muß hier noch der Vollständigkeit halber einer vollkommen unklaren Frage Erwähnung getan werden, obgleich sie nicht direkt mit dem Fermentproblem etwas zu schaffen hat. Es handelt sich um die Entstehung des Kreatins im Organismus. Dieser Stoff kommt ständig in der Muskelsubstanz vor, während ein naher Verwandter von ihm und höchstwahrscheinlich ein Abkömmling, das Kreatinin, ständig im Harn vorkommt. Es steckt nun die Entstehung und weitere Umsetzung dieser Körper im Organismus voll von völlig ungeklärten Rätseln. Man hat gute Gründe anzunehmen, daß das Kreatin des Muskels das Produkt einer Art Eigenstoffwechsels des Muskels ist. Aber das ist auch so ziemlich alles. Man kann nicht einmal mit Sicherheit konstatieren, daß das Kreatin aus Proteinen entsteht, wenn dies auch nach seiner Konstitution wahrscheinlich ist. Am nächsten liegt es, seine Bildung aus Arginin anzunehmen, denen es nach seiner Formel $(NH)C<\begin{matrix}N(CH_3)-CH_2.COOH\\NH_2\end{matrix}$ am nächsten steht, da Arginin die Formel $\begin{matrix}(NH).C.NH(CH_2)_3.CH.COOH\\NH_2\qquad\qquad NH_2\end{matrix}$ hat. Doch sind alle Versuche, direkte Beziehungen zwischen diesen beiden Stoffen herzustellen, fehlgeschlagen. Jedenfalls aber ist wahrscheinlich, daß bei der Kreatinbildung wiederum ein Teil der Eiweißspaltprodukte der Desaminierung entgeht. Es sei ferner noch erwähnt, daß sich in einigen Organen anscheinend ein Ferment vorfindet, das Kreatin in Kreatinin umbildet.

nicht nachgewiesen werden kann. Es handelt sich um ein Ferment, das man bis vor kurzem fast allgemein zu den Oxydasen gerechnet hat, und dessen Wirksamkeit zunächst dadurch erkannt worden ist, daß sich unter seiner Wirkung Tyrosin dunkel färbt und schließlich in dunkelgefärbte melaninähnliche Substanzen übergeht. Infolgedessen benannte man dieses Ferment mit dem Namen Tyrosinase, und dieser Name blieb ihm auch erhalten, als man bald darauf erkannte, daß seine Wirkung sich nicht allein auf das Tyrosin beschränkt, sondern auch ähnliche aromatische Stoffe färbt. Dieses Ferment findet sich weit verbreitet in Pflanzen, besonders reichlich dort, wo solche spontanen Dunkelfärbungen häufig beobachtet werden, wie z. B. in vielen Pilzen, Kartoffelschalen usw. Es ist aber auch an vielen Orten im Tierreich nachgewiesen worden, so namentlich in der Blutflüssigkeit bei Schmetterlingen und anderen Insekten usw. Ob ein Ferment, das in der tierischen und auch in der menschlichen Haut aufgefunden worden ist und dort ebenfalls mit der Pigmentbildung zusammenhängt, mit der Tyrosinase identisch oder verwandt ist, läßt sich zurzeit noch nicht entscheiden. Jedenfalls fehlt nach den bisherigen Angaben das Ferment in den Organen der Warmblüter. Bis vor kurzem wurde nun diesem Ferment Tyrosinase nur diese eine physiologische Funktion zugeschrieben, daß es nämlich einen wesentlichen Anteil bei der Ausbildung der Pigmente besäße, indem es eben Tyrosin und andere aromatische Chromogene, wie man annahm unter Oxydation, dunkel färbt. Vor ganz kurzer Zeit haben nun Versuche von Chodat, die von Bach bestätigt worden sind[1]), auf die Funktion dieser Tyrosinase ein ganz neues Licht geworfen und damit auch auf die Möglichkeit einer fermentativen Beschleunigung der Desaminierung der Aminosäuren in der Zelle. Chodat gab nämlich an, daß die Tyrosinase auf Aminosäuren in der Weise einwirkt, daß unter Aufnahme von Sauerstoff und gleichzeitiger Abspaltung von Ammoniak und Kohlendioxyd ein Körper von Aldehydstruktur zurückbleibt, wie folgende Formel ausdrückt:

$$R.CH<^{NH_2}_{COOH} + O = RCHO + NH_3 + CO_2.$$

Diese Reaktion, die gleichzeitige Abspaltung von Kohlendioxyd und Ammoniak aus den Aminosäuren unter Aufnahme

[1]) Ich selbst habe freilich in einigen orientierenden Vorversuchen die Befunde nicht voll bestätigen können.

von Sauerstoff, ist vor vielen Jahrzehnten beschrieben und als die Streckersche Reaktion in der organischen Chemie bekannt, ohne daß man ihr bisher irgend eine physiologische Bedeutung beigelegt hat. Nach den neueren Forschungen scheint es nun aber gerade im Gegenteil, als ob dieser Streckerschen Reaktion im Stoffwechsel eine ganz außerordentlich große und weitgehende Bedeutung zukommt. Diese ist allem Anschein nach ganz besonders dann vorhanden, wenn Reaktionen von diesem Typus ohne Anwesenheit von atmosphärischem Sauerstoff verlaufen, wie es dann der Fall ist, wenn leicht reduzierbare Substanzen zugegen sind. Unter solchen Umständen finden wir sogar die Streckersche Reaktion in ihrer eigentlichen ursprünglichen Form, denn die erste Reaktion, die Strecker selbst beschrieben hat, ist die Oxydation von Aminosäuren bei Gegenwart von Alloxan. Der Vorgang verläuft in folgender Weise: Das Primäre ist die Spaltung eines Moleküls Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff. Die beiden Wasserstoffe gehen an den leicht reduzierbaren Körper, hier also das Alloxan, heran und reduzieren ihn, während der Sauerstoff in aktiver Form zur Oxydation der Aminosäuren verwendet wird. Nach der modernen Nomenklatur nennt man diese Stoffe, welche den Wasserstoff bzw. den Sauerstoff aufnehmen, sich also reduzieren oder oxydieren, die Acceptoren; es ist also in diesem Falle das Alloxan der Acceptor für den Wasserstoff, während die Aminosäure oxydiert wird. Als solche Acceptoren für Wasserstoff scheinen nun aber im Organismus selbst vorkommende Stoffe verschiedener Art benutzt werden zu können, so daß also auch hier die Oxydation der Aminosäuren zunächst ohne Einwirkung atmosphärischen Sauerstoffs nach folgender Formel geschehen kann:

$$R.CH{<}^{NH_2}_{COOH} + Acc + H_2O = RCHO + NH_3 + CO_2 + Acc.H_2.$$

Diese Reaktionen werden nun, wie wir noch beim Abbau der Zucker des näheren ersehen werden, von Fermenten katalysiert. Ich habe diesen Typus der Reaktionen, weil bei ihnen sozusagen ein Molekül Wasser zerbrochen wird, als die hydroklastische Oxydoreduktion bezeichnet, und die dazu gehörigen Fermente als Oxydoredukasen. Wie ohne weiteres ersichtlich, handelt es sich hier um einen besonderen Typ von gekoppelten Reaktionen (S. 17), bei denen die eine Phase nicht ohne die andere möglich

ist. Solche hydroklastischen Oxydoreduktionen in gekoppelter Form scheinen nun im Stoffwechsel, besonders bei dem Abbau der Zucker eine entscheidende Rolle zu spielen. Sehr wahrscheinlich spielen sie, wie eben auseinandergesetzt, auch bei der Desaminierung der Aminosäuren dieselbe Rolle, wenn auch die Frage der hierbei mitwirkenden Fermente, ob es nämlich wirklich die Fermente vom Tyrosinasetypus sind, noch unentschieden ist.

Aber das eine ist jedenfalls sicher, daß diese Reaktion, also die Entstehung des nächst niederen Aldehyds aus der Aminosäure unter Abspaltung von Ammoniak und Kohlendioxyd, fast völlig den modernen Anschauungen über den physiologischen Abbau der Aminosäuren entspricht. Man hatte nämlich schon seit einiger Zeit, insbesondere auf Grund der Arbeiten von Neubauer, sowie neuerdings von Dakin die Ansicht aufgestellt, daß die Desaminierung der Aminosäuren nicht eine einfache hydrolytische Desaminierung ist, wie sie durch die Formel

$$R.CH<^{NH_2}_{COOH} + H_2O = R.CHOH.COOH + NH_3$$

ausgedrückt wird, sondern daß dabei gleichzeitig eine geringfügige Oxydation eintritt, und hatte in der Tat bei der physiologischen Desaminierung der Aminosäuren durch überlebende Organe Stoffe aufgefunden, die mit Sicherheit darauf hindeuteten, daß als die ersten Zwischenglieder Ketosäuren, R.CO.COOH, entstehen oder, wie Dakin neuerdings annimmt, zunächst Ketoaldehyde, R.CO.CHO. Es ist nun aber ohne weiteres ersichtlich, daß alle diese Körperklassen in sehr nahen genetischen Beziehungen zueinander stehen, denn die Ketosäure geht einfach durch Abspaltung einer Carboxylgruppe in den nächst niederen Aldehyd über:

$$R.CO.COOH = RCHO + CO_2.$$

Es fehlt also zur Vollendung der Streckerschen Reaktion eben nur dieser zweite Teil, die Abspaltung des Carboxyls; die Entstehung eines Ketoaldehyds schließlich ist vergleichbar der Streckerschen Reaktion ohne Eintritt von Sauerstoff, also ohne Oxydation, indem zunächst nur Ammoniak abgespalten wird. Als zweite Phase würde dann nachfolgende Oxydation und Abspaltung der Carboxylgruppe ebenfalls zu Aldehyden führen. Jedenfalls schließen sich die bisher beobachteten Erscheinungen in guter Übereinstimmung zu der Grundhypothese zusammen, daß sich die Desaminierung der Aminosäuren, sei es nun über Ketosäuren oder über Ketoaldehyde,

jedenfalls unter Auftreten von Aldehyden als Zwischenstufe vollzieht, und daß es Fermente gibt, welche diesen Vorgang, also die Streckersche Reaktion katalysieren. Freilich sind, wie gesagt, diese Fermente bisher in der Organsubstanz der Warmblüter nicht nachweisbar. Aber hier liegt einmal der Fall vor, wo die hypothetische Annahme solcher Fermente nicht gar zu gewaltsam ist. Denn wenn überhaupt irgendwo im Tier- und Pflanzenkörper ein Ferment aufgefunden ist, das eine bestimmte Reaktion katalysiert, und man findet nun in einer anderen lebenden Zelle dieselbe Reaktion unter physiologischen Bedingungen und kann das Ferment nicht nachweisen, so ist es doch immerhin sehr viel plausibler anzunehmen, daß auch in dieser Zelle dasselbe oder ein verwandtes Ferment wirksam, aber nach unseren Methoden wegen übergroßer Empfindlichkeit oder aus anderen Gründen nicht nachweisbar ist, als daß man sich zu der Annahme entschließt, daß der Mechanismus in dieser lebenden Zelle auf Grund ganz anderer Ursachen ohne Fermentwirkung gedeutet werden müßte, als bei derjenigen Zelle, wo das Ferment in zweifelloser Wirksamkeit nachgewiesen werden kann. Wir werden also als Arbeitshypothese annehmen können, daß auch in den Organzellen der Warmblüter ein Ferment sich befindet, das diese Desaminierung der Aminosäuren nach Art der Streckerschen Reaktion katalysiert, und daß eben nur bisher unsere Methoden nicht ausreichen, um dieses Ferment in freier Wirksamkeit zu demonstrieren. Damit hätten wir dann für den fermentativen Abbau der Aminosäuren ein gesichertes Fundament gewonnen. Wir treffen dann bei dieser fermentativen Katalyse des Abbaues der Aminosäuren auf Stoffe ganz ähnlicher Natur, nämlich auf Ketosäuren und auf Aldehyde, wie wir sie bei dem allerdings ja auch noch stark hypothetischen Abbau der einfachen Zucker in der Organzelle supponieren können. Unter allen Umständen wird aber dadurch das Problem wesentlich vereinfacht, da wir aller Voraussicht nach zum mindesten die späteren Stadien dieser außerordentlich wichtigen Stoffwechselprozesse, des Abbaues der zertrümmerten Eiweißkomplexe und der einfachsten Kohlehydrate zusammen weiter werden studieren können.

Diese Analogie zwischen dem weiteren Abbau der desaminierten Eiweißbruchstücke und der einfachen Zucker wird weiterhin noch gestützt durch eine außerordentlich interessante Entdeckung, die

man den Arbeiten von Felix Ehrlich verdankt, und die man wohl als die alkoholische Gärung der Aminosäuren bezeichnet. Es ist als eine grundlegende Stoffwechseleigenschaft der Hefezellen gegenüber denen des Warmblüters anzusehen, daß die Hefezellen aus einfachen Zuckern Alkohol und Kohlensäure bilden, ein Prozeß, der seit Jahrhunderten als die alkoholische Gärung der Hefe bekannt ist, während im Stoffwechsel des Warmblüters demgegenüber die totale Oxydation der Zucker zu Kohlensäure und Wasser die Regel bildet. Auf alle diese Dinge werden wir erst im nächsten Abschnitt im Detail eingehen können. Hier sei eben nur die merkwürdige Tatsache erwähnt, daß die Hefe diese Eigenart ihres Stoffwechsels in ganz bezeichnender Weise auch beim Abbau der Eiweißkörper bzw. der Aminosäuren dokumentiert. Sie bildet nämlich, wenigstens unter bestimmten Bedingungen, die hier nicht weiter interessieren, aus den Aminosäuren durch Desaminierung und weitere chemische Umsetzung Alkohole. Auf diesem Wege entstehen zunächst die bekannten Fuselöle, in der Hauptsache aus mehreren isomeren Amylalkoholen bestehend, deren lange rätselhafte Entstehung damit ihre definitive Aufklärung gefunden hat. Sie bilden sich aus den abgebauten Eiweißsubstanzen der Maische, und speziell für den Amylalkohol ist das Leucin die einzige Quelle nach folgender chemischer Umsetzung:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!CH.CH_2.CH\!<\!\begin{matrix}NH_2\\COOH\end{matrix} + H_2O = \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!CH.CH_2.CH_2OH + NH_3 + CO_2.$$

Ehrlich zeigte aber weiter, daß diese Reaktion sich durchaus nicht etwa auf das Leucin und seine nächsten Verwandten beschränkt, sondern eine durchgehende Reaktion für alle Aminosäuren darstellt, soweit diese als dem Eiweiß entstammend zu charakterisieren sind. Auch die aromatischen Aminosäuren, insbesondere das Tyrosin, gehen unter dem Einfluß der Hefe durch Desaminierung in den zugehörigen Alkohol, das Tyrosol, über. Wenn auch der Mechanismus dieser interessanten Reaktion noch nicht ganz durchhellt ist, so ist doch wohl jedenfalls mit Sicherheit anzunehmen, daß auch hier bei der Desaminierung zunächst irgend welche empfindlichen Zwischenprodukte von aldehydischer Struktur entstehen, und daß diese dann von der lebenden Hefe durch Reduktion in die Alkohole übergeführt werden. Daß den Hefezellen unter bestimmten Bedingungen eine außerordentlich

energische Reduktionskraft zukommt, ist lange bekannt und erst neuerdings wieder durch die schönen Versuche von Carl Neuberg und seinen Mitarbeitern näher studiert worden, die zeigen konnten, daß sogar aromatische Nitrokörper, z. B. Nitrobenzol, in weitgehendstem Maße durch lebende Hefe reduziert werden. Es geht also auch dieser Prozeß aller Wahrscheinlichkeit nach auf einem der Streckerschen Reaktion ähnlichen Wege vor sich, nur daß dann der Vorgang noch weiter in dem Sinne fortschreitet, daß dem Akzeptor der Wasserstoff wieder entzogen und zur Reduktion der aldehydischen Gruppe zum Alkohol benutzt wird. Auch hier finden wir also wiederum die primäre Aufspaltung eines Moleküls Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff in der Art, daß zunächst der Sauerstoff zur Oxydation, und zwar hier unter gleichzeitiger Abspaltung der Aminogruppe, der Wasserstoff zur späteren Reduktion der zuerst gebildeten Zwischenprodukte benutzt wird. Wir werden im nächsten Abschnitt sehen, daß ganz derselbe Typus der hydroklastischen Oxydoreduktion auch beim Abbau der einfacheren Kohlehydrate eine entscheidende Rolle spielt. Es steht demnach also auch die Ehrlichsche Reaktion der alkoholischen Gärung der Aminosäuren im engsten Zusammenhang mit dem Abbau des Zuckers.

Bei jeder Stoffwechselumsetzung der Aminosäuren also tritt zunächst unter geringfügiger Oxydation auf Kosten des Wassers die Entfernung der Aminogruppe auf, und dann wird unter weiteren Umwandlungen, nämlich Abspaltung des Carboxyls und eventueller Reduktion, der Rest weiter verändert. Ein durchgreifender Unterschied zwischen diesen Abbaureaktionen und denen der einfachsten Zucker ist nirgends aufzufinden.

Es muß noch erwähnt werden, daß diese Reaktion der Desaminierung der Aminosäuren allem Anschein nach im Organismus umkehrbar ist. Wir können dies aus mehreren Tatsachen erschließen, wenn uns auch der Mechanismus in der Reaktion und auch besonders die Frage, ob hierbei etwa synthetisch wirkende Fermente mitspielen, noch unbekannt ist. So unterliegt es z. B. gar keinem Zweifel, daß Glykokoll im Organismus neu gebildet werden kann. Wenn man an geeignete Tiere Benzoesäure verfüttert, so werden unter Umständen so große Mengen von Benzoylglykokoll (Hippursäure) ausgeschieden, daß der natürliche Glykokollgehalt der umgesetzten Eiweißsubstanz unter keinen Umständen zur Lieferung

der nötigen Glykokollmengen ausreicht. Man muß also annehmen, daß aus den einfachen Bruchstücken, wie sie sich beim weiteren Abbau der Aminosäuren im Körper bilden, durch Wiederanlagerung von Ammoniak Glykokoll gebildet wird. Für die anderen Aminosäuren ist die Sache noch sehr fraglich. Indessen hat man bei der Durchblutung von Organen auch eine Anlagerung der Aminogruppe an körperfremde aromatische Säuren gefunden, so daß eine Reversion der Desaminierung auch für die anderen Aminosäuren nicht außer dem Bereich der Möglichkeit liegt. Es wäre außerordentlich wichtig, diese Frage zur definitiven Lösung zu bringen, denn die Möglichkeit der Neubildung auch anderer Aminosäuren außer dem Glykokoll würde der Zelle eine viel größere Freiheit darbieten, wenn es sich darum handelt, aus zugeführtem Eiweiß das körpereigene Eiweiß aufzubauen, viel größer, als wenn die Zelle nur den ihr gegebenen Vorrat von abgespaltenen Aminosäuren zum Wiederaufbau des Eiweißes benutzen kann. Es sprechen indessen bisher die meisten Tatsachen der Stoffwechselphysiologie viel eher gegen als für eine unbeschränkte Neubildung der Aminosäuren im Körper, vom Glykokoll, wie gesagt, abgesehen.

Abbau der Zucker. Mit der Besprechung dieses Kapitels treten wir in eines der interessantesten und meist umstrittensten Gebiete der Physiologie des intermediären Stoffwechsels ein. Die Probleme, um die es sich hier handelt, gehörten bis vor wenigen Jahren noch zu den dunkelsten und unklarsten; zum mindesten soweit es sich um die Physiologie der höheren Tiere und Pflanzen handelte. Erst durch die Arbeiten der jüngsten Zeit beginnt sich das Dunkel etwas zu lichten. Wir sehen wenigsten in schwachen Umrissen das Ziel einer zukünftigen Entwickelung dieser Forschung vor Augen, wenn auch das Tatsachenmaterial noch lange nicht reich und gesichert genug ist, um die Basis einer festen Anschauung zu geben. Mehr wie auf den meisten anderen Gebieten der Stoffwechselphysiologie sind wir hier noch gezwungen, relativ weit voneinander liegende Tatsachenblöcke durch Gedankenbrücken zu verbinden, mit Hypothesen und Analogien zu arbeiten. Aber die Hypothesen sind wenigstens gut gestützt und ungezwungen, die Analogien nicht weit hergeholt, so daß man heute schon den Bedürfnissen des suchenden Verstandes insofern zu Hilfe kommen kann, als man ein ziemlich lückenloses Bild entwerfen kann, wie sich aller Wahrscheinlichkeit nach der Abbau der Zucker in der

Zelle des Warmblüters vollzieht, wenn wir uns nur stets darüber klar sein wollen, daß wir hier eben, wie gesagt, nicht einen fest gesicherten Bestand an Wissen vortragen, sondern ein Lehrgebäude, das noch recht vieles enthält, das in strengerem Sinne als unbewiesen anzusehen ist. Gilt dies schon für die rein chemischen Probleme, die sich dabei entrollen, für die Frage, über welche Zwischenstufen hinweg sich der Abbau der Zucker vollzieht, so gilt dies noch viel mehr für unsere Spezialfrage, in welchem Ausmaße und in welcher Hinsicht dabei Fermente mitwirken. Diese Unsicherheit ist ja, wie wir des öfteren hervorgehoben haben, auch überall dort noch vorhanden, wo wir uns über den chemischen Weg selbst im klaren sind, um wieviel mehr also in diesem Falle, wo auch über die einzelnen Etappen des chemischen Weges noch verschiedene Ansichten möglich und auch in Wirklichkeit verfochten worden sind.

Der Eintritt der Forschungspioniere in dieses unbekannte Land der Stoffwechselphysiologie geschah von zwei ganz verschiedenen Ausgangspunkten her. Einerseits lernte man den typischen Kohlehydratstoffwechsel der Mikroben, insbesondere den Zuckerabbau durch die Zellen der Hefe genauer kennen und sah, daß hier ebenfalls komplizierte Umbildungsvorgänge in chemischem Sinne vor sich gehen, und lernte auch das Ferment kennen, das diese Umsetzungen bewirkt. Man konnte durch Tatsachen und Tatsachen verbindende Hypothesen den Zuckerstoffwechsel der Hefe bis in die feineren Details aufrollen und dann versuchen, durch Analogieschluß zu sehen, wieviel man mit ähnlichen oder identischen Erklärungsversuchen im Stoffwechsel der Warmblüter weiter käme. Der zweite Ausgangspunkt war der Stoffwechsel des Warmblüters selbst. Man fand im Blut und in den Organen des Warmblüters Fermente, die anscheinend den Abbau des Zuckers katalysieren, ohne über den chemischen Weg zunächst etwas aussagen zu können. Die nähere Erforschung dieses Problems führte dann weiter in den Kern der Frage hinein, während zu gleicher Zeit von der anderen Seite her, vom Studium der Mikroben aus, ebenfalls weitergearbeitet wurde. So wurde also gleichsam von beiden Enden einer Tunneltrace her in den Berg hinein gegraben; aber noch sind wir nicht so weit, daß der Durchschlag beider Tunnelenden erfolgt wäre, daß die Pioniere sich von beiden Seiten her die Hand reichen können und der

Sieg über eins der schwierigsten und störrischsten Probleme der Stoffwechselphysiologie erfochten wäre. So wie nur die Zeichnungen des beherrschenden Ingenieurs schon lange vor dem Tunneldurchschlag die verbindende Linie zwischen den beiden Endpunkten der Arbeit ziehen können, so sind auch hier noch Annahmen und Hypothesen nötig, um die beiden differenten Reihen von Experimenten zu einem einheitlichen Gedankengebäude zu verbinden.

Es ist recht reizvoll, die genetische Entwickelung dieses hoch interessanten Phänomens etwas näher zu beleuchten. Der weitaus ältere Teil der Forschung ist die Aufklärung der chemischen Vorgänge, welche mit der Hefegärung verbunden sind. Schon seit Lavoisier, Gay-Lussac und Dumas wissen wir, daß der wesentliche Vorgang der Umsetzung von Zuckerarten durch Hefe der ist, daß sich Alkohol und Kohlensäure dabei bilden. Später wurde dann, besonders durch die Forschungen von Pasteur, auch der Stoffwechsel der übrigen Mikroben aufgeklärt und vor allen Dingen die außerordentlich wichtige, ja überragende Rolle, welche die Milchsäurebildung bei all diesen Vorgängen spielt, in klares Licht gerückt. Freilich bildet sich sowohl bei der Hefegärung wie namentlich auch bei allen bakteriellen Gärungen eine unglaubliche Anzahl anderer Stoffe, teils in geringer, teils auch in recht erheblicher Menge. Doch läßt sich feststellen, daß alle diese Umsetzungen zum Teil überhaupt nicht auf Kosten der Zucker geschehen (so z. B. die oben näher geschilderte Bildung der Fuselöle durch Hefen), teils durch sekundäre Umänderungen der gebildeten ersten Abbauprodukte vor sich gehen. Wenn wir von diesen nebensächlichen oder wenigstens an dieser Stelle nebensächlichen Dingen absehen, so sind also jedenfalls die immer wiederkehrenden Hauptprodukte des mikrobiellen Stoffwechsels Alkohol, Kohlensäure und Milchsäure. Und zwar sind dies für sehr viele Mikroben die Endprodukte des Stoffwechsels, die nicht weiter verändert werden. Diese großen Tatsachenreihen, die man allmählich über den mikrobiellen Stoffwechsel gewann, hatten so lange aber gar keine Bedeutung als Analogiefundament für den Stoffwechsel der höheren Lebewesen, so lange man nach dem Vorgange von Pasteur daran festhielt, daß hier ein ganz eigener, von allen übrigen Lebewesen abweichender Spezialstoffwechsel der niederen Kleinwesen obwaltete. Diese Sachlage aber erfuhr

eine gewaltige Änderung, als im Jahre 1897 Eduard Buchner mit seiner folgenschweren Entdeckung hervortrat und den Nachweis führte, daß die Bildung von Alkohol und Kohlensäure durch Hefe und ebenso die von Milchsäure durch Bakterien nicht auf einer rätselhaften Stoffwechseleigentümlichkeit dieser Lebewesen beruht, sondern daß hier ein Ferment, oder wie Buchner gleich anfangs vermutete, eine Gruppe von Fermenten tätig sei, die in rein chemischer Wirkung die Zucker, sei es in Alkohol und Kohlensäure, sei es in Milchsäure überführt. Mit dieser fundamentalen Entdeckung war das Problem in ein vollkommen neues Licht gerückt und von vornherein der Möglichkeit Raum gegeben, daß dieses Ferment ebensowohl in den Zellen der höheren Lebewesen vorkommen könne als in denen der Mikroben. Es war damit also die Basis geschaffen für eine Analogisierung jener beiden Probleme, mit der man allerdings außerordentlich vorsichtig und bedachtsam verfahren mußte, sollte man sich nicht bedenklichen Irrgängen auf diesem hypothetischen Gebiete aussetzen. Im übrigen war aber auch mit dieser bloßen Analogisierung rein chemisch über die Frage des weiteren Abbaues gar nichts gewonnen. Denn es lag offensichtlich klar, daß zum mindesten der chemische Vorgang, der bei der Hefe der wesenswichtige und charakteristische ist, nämlich die Bildung von Alkohol, im Tierkörper überhaupt nur eine untergeordnete Rolle spielen kann. Zwar lassen sich stets auch in den gesunden und lebensfrischen Organen des Warmblüters geringe Mengen Alkohol nachweisen. Es ist aber heute noch das Problem nicht mit Sicherheit entschieden, ob diese Alkoholmengen auf demselben Wege, durch ein analoges Ferment entstehen, wie es bei der Hefe der Fall ist. Auf diese Frage kommen wir weiter unten noch zurück. Dagegen spielt im Körper der Warmblüter eine andere Umsetzung des Zuckers eine wesenswichtige Rolle, die bei der Hefe ganz unbedeutend ist, nämlich die Bildung von Milchsäure. Eine völlige Gleichsetzung des Hefestoffwechsels mit dem der Warmblüter verbot sich also von selbst. Es mußte erst eine intensive chemische Arbeit einsetzen, um den Gang des Zuckerabbaues durch die Hefezelle bis in die feineren Details aufzuklären, ehe diese Arbeit wieder rückwirkend für die Physiologie der Kohlehydrate bei höheren Lebewesen fruchtbringend werden konnte.

Es leuchtet ohne weiteres ein, daß alle diese subtilen chemischen Forschungen über den Abbau der Zucker nur auf der Basis sich fortentwickeln konnten, daß man nach dem Vorgange von Eduard Buchner gelernt hatte, das Ferment oder die Gruppe von Fermenten, welche diese Umwandlungen bewirken, von der lebenden Hefezelle loszulösen; denn untersucht man die Wirkung der lebenden Zelle selbst, so kann man die Umwandlung der Zucker an sich nicht isoliert betrachten, sondern man beobachtet sie neben dem gesamten Stoffwechsel dieser einzelligen Lebewesen, der sich naturgemäß auch auf andere Stoffe als die Zucker erstreckt. Aus demselben Grunde konnten auch, bisher wenigstens, die Forschungen über den Stoffwechsel anderer Mikroben, insbesondere der Bakterien, für das vorliegende Problem von keiner wesentlichen Bedeutung sein, denn die Fermente, welche diese Umsetzungen herbeiführen, sind bisher nur in Ausnahmefällen von der lebenden Zelle isolierbar gewesen. Wenn also auch die Umwandlungen der Zucker durch Bakterien insofern eine gewisse Ähnlichkeit mit den Umsetzungen innerhalb der tierischen Zelle zu haben scheinen, als auch hier eben die erwähnte Milchsäure durchaus im Vordergrunde steht, so haben diese Forschungen doch keinen direkten Einfluß auf das wichtigste Problem, die Erkenntnis der Umsetzungen der tierischen Zelle gehabt, und wir wollen hier nicht weiter darauf eingehen. Die erste Frucht der Arbeiten Buchners, die es also erlauben, mit dem reinen Ferment, der Zymase, zu operieren, war denn in der Tat auch die, daß einige Stoffe, die man früher als der Hefegärung als solcher zugehörig angesehen hatte, deren Ursprung man also ebenfalls in den Zucker verlegt hatte, tatsächlich nicht den eigentlichen Gärungsvorgängen der Zucker angehören, sondern durchaus anderer Herkunft sind. Man konnte nämlich feststellen, daß die beiden ständigen Begleitstoffe des Alkohols und der Kohlensäure in den Hefegärungsgemischen, nämlich das Glycerin und die Bernsteinsäure, in der Tat nicht den Zuckern entstammen, zum mindesten nicht durch reine Fermentwirkung aus ihnen gebildet werden; denn läßt man reine Zymase auf Zuckerlösungen einwirken, so bilden sich diese beiden Stoffe nicht. Die Bernsteinsäure bildet sich, wie die schönen Arbeiten von Felix Ehrlich erweisen, ebenso wie die Fuselöle aus den Eiweißabbaustoffen der Hefezelle selbst, während das Glycerin wohl zum

größten Teile den Fettstoffen der Hefe entstammt. Freilich ist es nicht ausgeschlossen, daß ein Teil des Glycerins zum mindesten von der lebenden Zelle auf Kosten der Zucker sozusagen als Nebenprodukt gebildet wird, worauf wir noch zurückkommen werden.

Es ließ sich also das Problem der Umbildung der Zucker durch das Hefeferment dadurch schon wesentlich vereinfachen. Wir haben nur noch danach zu fragen, auf welchem Wege Alkohol und Kohlensäure entstehen, sowie die Milchsäure, die, wie mehrfach erwähnt, zwar bei der Hefezellengärung nur ein Nebenprodukt ist, bei anderen Umwandlungsprozessen aber zweifellos aus den Zuckern entstehen kann. Die erste Ansicht war naturgemäß die, daß die Milchsäure, die in geringen Mengen ein ständiger Begleiter der Hefegärung ist, ein wirkliches Durchgangsprodukt dieses Prozesses wäre. Eduard Buchner selbst und nach ihm Stoklasa haben in der Tat angenommen, daß die Hefezymase aus zwei verschiedenen Fermenten bestehe, von denen das eine zunächst aus den einfachen Zuckern Milchsäure bereitet, während ein anderes Ferment nunmehr weitere Umwandlungen von Milchsäure in Alkohol und Kohlensäure bewirkt. Diese beiden Fermente wurden mit verschiedenen Namen bezeichnet, auf die einzugehen heute nicht mehr nötig ist, da diese Ansicht von den Autoren selbst mit Recht verlassen worden ist. Besonders der Umstand, daß fertig gebildete Milchsäure von lebenden Hefezellen ebensowohl wie von der Hefezymase nicht angegriffen wird, mußte den Gedanken beseitigen, daß die Milchsäure ein Durchgangsprodukt wäre, das auf dem Wege zwischen dem Zucker und dem Alkohol liegt. Indessen blieb von dieser verfehlten Annahme doch ein sehr wesentliches und, wie die Zukunft zeigte, außerordentlich fruchtbringendes Grundprinzip übrig, nämlich die Ansicht, daß die Umwandlung von Zucker in Alkohol und Kohlensäure nicht ein einfacher, sondern ein zum mindesten zweiphasiger, d. h. in verschiedenen Stufen verlaufender Prozeß sein müßte. Da wir nun fast allgemein daran gewöhnt sind, für jede Stufe eines solchen komplizierten Vorganges auch ein besonderes Ferment anzunehmen, so ergab sich daraus mit großer Wahrscheinlichkeit die weitere Konsequenz, daß auch das Fermentpräparat, wie wir es aus der Hefezelle erhalten können, nicht ein einheitliches Ferment sei, das eben aus Zucker

Alkohol und Kohlensäure bildet, sondern eine Mischung verschiedener Fermente, die in aufeinander folgenden, sogenannten Stufenreaktionen eben diesen komplizierten Vorgang vollziehen. Diese Grundidee hat, wie gesagt, auch den Zusammenbruch der Milchsäurehypothese durchaus überlebt und ist heute ein fast gesichertes Fundament der weiteren Forschung geworden. Es war also als sicher anerkannt, daß der Vorgang der Alkoholbildung der Zucker über irgend welche Zwischenprodukte verläuft. Und es handelte sich nunmehr um die Frage, welcher Art diese Zwischenprodukte sind. Eine einfache chemische Betrachtung der Formeln ließ eine Reihe von Körpern als möglich hervortreten, die denn auch der Reihe nach auf ihre Fähigkeit, als Zwischenprodukte zu dienen, geprüft worden sind. Es standen besonders immer drei chemische Produkte im Vordergrunde der Diskussion, die alle drei nach ihren chemischen Eigenschaften und ihrer Formel dazu befähigt erschienen, nämlich:

Glycerinaldehyd, $CH_2OH.CHOH.CHO$,
Dioxyaceton, $CH_2OH.CO.CH_2OH$,
Methylglyoxal, $CH_3.CO.CHO$ oder $CH_2:C(OH).CHO$.

Indessen konnte man sich über ihre Bedeutung als etwaige Zwischenprodukte nicht einig werden, vor allen Dingen aus dem Grunde, weil es nicht mit Sicherheit festzustellen war, inwieweit diese Stoffe durch lebende Hefezellen oder auch durch Zymasepräparate weiter verändert werden oder nicht. So wurde denn eine ziemlich lange Zeit durch unfruchtbare Diskussionen darüber ausgefüllt, welches dieser hypothetischen Zwischenprodukte man am ehesten heranziehen könnte; und diese Diskussionen wurden erst dann wieder einen erheblichen Schritt weiter geführt, als man zwei neue und wesenswichtige Tatsachen auffand, die uns von ganz verschiedenen Seiten her neue Ausblicke auf das Problem ermöglichten.

Einerseits machte der englische Chemiker Harden die folgenschwere Entdeckung, daß die schon vor ihm beobachtete Unentbehrlichkeit der Anwesenheit von Phosphorsäure bei den Hefegärungsprozessen in einem sehr merkwürdigen essentiellen Zusammenhang mit den Gärungsvorgängen selbst steht. Harden stellte fest, daß in den ersten Stadien der alkoholischen Gärung der Zucker, das Traubenzuckermolekül, sozusagen in zwei symmetrische Hälften auseinanderbricht; von diesen wird die eine

Hälfte sofort weiter verändert, während die andere sich an Phosphorsäure kuppelt zu einer esterartigen Verbindung des Zuckers mit Phosphorsäure, aus der durch eigentümliche Umwandlungen wieder Traubenzucker entsteht. Harden stellt sich den Vorgang so vor, daß das Traubenzuckermolekül primär in zwei Zucker mit drei Kohlenstoffatomen zerfällt. Und zwar nimmt er an, daß dabei die beiden möglichen Formen der Dreikohlenstoffzucker, nämlich der Glycerinaldehyd und das Dioxyaceton beide entstehen. Der Glycerinaldehyd wird aber sofort weiter verändert, während das Dioxyaceton sich mit Phosphorsäure kuppelt und zunächst eine Dioxyacetonphosphorsäure bildet. Zwei Moleküle dieser Triosephosphorsäure vereinigen sich dann zu einem Phosphorsäureester der ursprünglichen Hexose, einer Hexosediphosphorsäure, und diese zerfällt dann wieder in Phosphorsäure und Glukose, wonach sich das ganze Spiel wiederholen kann. Diese Dinge sind nicht etwa rein hypothetisch, sondern man hat die entsprechenden Substanzen in chemischer Reinheit dargestellt und kennt auch die zugehörigen Fermente, sowohl diejenigen, welche in synthetischer Arbeit die Phosphorsäure an die Triose kuppeln, als auch diejenigen, welche die gebildete Hexosediphosphorsäure wiederum spalten. Augenscheinlich hat diese ganze scheinbar unendlich komplizierte chemische Transaktion folgenden Sinn: bei dem primären Zerfall des Zuckers entsteht nur ein Zwischenprodukt, das direkt weiter umwandlungsfähig ist, und dieses wird auch weiter verändert. Die andere Hälfte ist aber nicht direkt durch die Fermente angreifbar und wird infolgedessen auf dem Umwege über die Phosphorsäureester wieder zu verwandlungsfähiger Glukose regeneriert. Hypothetisch bleibt dabei eigentlich (von Nebendingen abgesehen) nur noch, ob es tatsächlich der Glycerinaldehyd ist, der weiter verändert wird, und ob die Kuppelung mit Phosphorsäure sich an das Dioxyaceton richtet.

Von einer ganz anderen Beobachtung gehen die interessanten Versuche Carl Neubergs aus. Wie gesagt, war es bei den oben erwähnten, hypothetisch angenommenen Produkten durchweg noch zweifelhaft geblieben, ob die Hefe sie wirklich angreifen und weiter verändern kann. Neuberg zeigte nun, daß ganz im Gegensatz dazu die Hefe und ebenso die Hefefermente unzweifelhaft in der Lage sind, eine andere chemische Substanz weiter

zu verändern, die mit diesen hypothetisch angenommenen Zwischenprodukten in naher chemischer Verwandtschaft steht. Es ist dies die Brenztraubensäure von der Formel:

$$CH_3.CO.COOH \text{ oder } CH_2:C(OH).COOH.$$

Besonders wichtig war aber die Entdeckung, daß die Brenztraubensäure für Hefe nicht allein empfindlich ist, sondern daß die dabei erfolgende chemische Umsetzung direkt einen der Stoffe liefert, die für die Alkoholgärung so außerordentlich charakteristisch sind, nämlich Kohlendioxyd, und nebenher einen zweiten Stoff, der in sehr nahen verwandtschaftlichen Beziehungen zum Äthylalkohol steht. Die Brenztraubensäure zerfällt nämlich unter der Einwirkung eines spezifischen Fermentes (Carboxylase), das sowohl in der Hefe und den Hefepreßsäften, wie auch in einigen Pflanzen nachgewiesen ist, in einer außerordentlich einfachen Reaktion in Acetaldehyd und Kohlensäure, nach folgender Formel:

$$CH_3.CO.COOH = CO_2 + CH_3.CHO.$$

Mit diesen Ergebnissen war also einer der wichtigsten Punkte der ganzen Gärungsfrage, nämlich die Entstehung des Kohlendioxyds, auf die einfachste Weise aufgeklärt, wenn es wirklich gelang, die Brenztraubensäure als Zwischenprodukt nachzuweisen oder wenigstens sehr wahrscheinlich zu machen. Andererseits unterscheidet sich der Acetaldehyd vom Äthylalkohol nur noch durch das Fehlen zweier Wasserstoffatome; d. h. der Acetaldehyd kann durch eine einfache Reduktion ohne weiteres in Äthylalkohol übergehen, nach folgender Formel:

$$CH_3.CHO + H_2 = CH_3CH_2OH.$$

Sieht man zunächst von dem letzten und wichtigsten Postulat ab, nämlich die Brenztraubensäure als Zwischenprodukt effektiv nachzuweisen, und prüft nur die Frage, inwieweit man sie, theoretisch betrachtet, in den Mittelpunkt der Reaktion stellen kann, so sind dazu noch zwei Bedingungen vonnöten. Man muß einerseits nachweisen, auf welchem Wege die Brenztraubensäure aus den Zuckern entstehen kann, und muß andererseits nachweisen, wo denn der Wasserstoff herkommt, der schließlich zu der letzten entscheidenden Reduktion des Acetaldehyds zu Äthylalkohol gebraucht wird. Diese theoretischen Versuche werden nun wiederum gestützt durch eine Beobachtung auf einem ganz anderen Gebiete: es ist eine seit vielen Jahren unter dem Namen der Cannizzaroschen Reaktion bekannte Eigentüm-

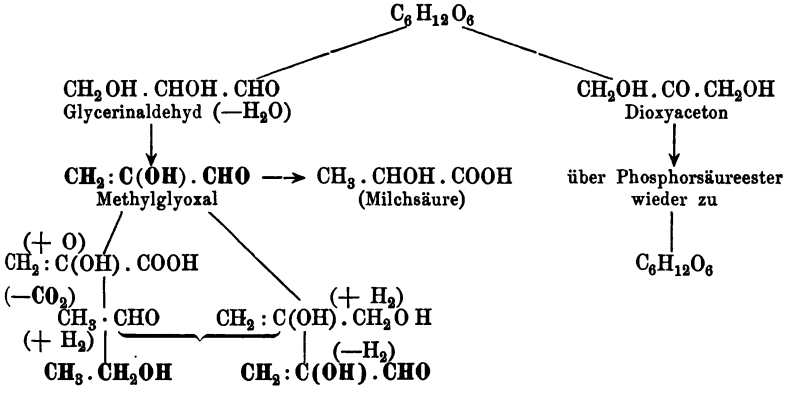
lichkeit der Aldehyde, daß sie sich unter Aufnahme der Elemente des Wassers in der Weise verändern können, daß ein Molekül des Aldehyds den Sauerstoff aufnimmt und zur Säure wird, während ein zweites Molekül den Wasserstoff aufnimmt und sich zum Alkohol reduziert. Den Vorgang der Cannizzaroschen Reaktion mag z. B. beim Acetaldehyd folgende Gleichung illustrieren:

$$\begin{matrix} CH_3.CHO \\ CH_3.CHO \end{matrix} + \begin{matrix} H_2 \\ O \end{matrix} = \begin{matrix} CH_3.CH_2OH \\ CH_3.COOH \end{matrix}.$$

Diese eigentliche Cannizzarosche Reaktion ist, wie gesagt, an Aldehyden beobachtet worden, wobei es durchaus nicht nötig ist, daß nur ein Aldehyd in Reaktion tritt; es können vielmehr auch zwei verschiedene so reagieren, daß der eine oxydiert und der andere reduziert wird. Aber, was noch viel wichtiger und für manche Stoffwechselprozesse anscheinend von großer Bedeutung ist: diese Cannizzarosche Reaktion ist allem Anschein nach nur ein frühzeitig entdeckter Typus der bereits S. 48 erwähnten hydroklastischen Reaktionen, deren wesentlichste Eigenschaft es ist, daß 1 Mol. Wasser gespalten wird und sich dabei so verteilt, daß ein Sauerstoffatom an einen sauerstoffhungrigen, d. h. leicht oxydablen Körper geht, während die beiden Wasserstoffe an einen anderen wasserstoffhungrigen und deshalb leicht reduzierbaren Körper gehen. Im Falle der einfachsten Cannizzaroschen Reaktion sind also zwei verschiedene Moleküle desselben Aldehyds „Akzeptoren" für Wasserstoff und für Sauerstoff. In anderen Fällen können aber durchaus verschiedene Körper gemeinsam in dieser Weise reagieren, daß der eine reduziert, der andere oxydiert wird. Es ist also die Cannizzarosche Reaktion eine prinzipiell gleiche Erscheinung, wie die Oxydoreduktion der Aminosäuren (S. 48).

Diese gekoppelten Reaktionen werden nun anscheinend durch spezifische Fermente katalysiert, denn man hat in den letzten Jahren gefunden, daß die tierischen Gewebe über Fermente verfügen, welche die Cannizzarosche Reaktion und die ähnlichen hydroklastischen Reaktionen beschleunigen und sie auch unter äußeren Bedingungen veranlassen können, bei denen sie ohne Gegenwart dieses Fermentes nur äußerst langsam verlaufen würden. Nehmen wir nun an, daß auch die Hefezelle über Fermente verfügt, welche diese Reaktionen beschleunigen, so können wir

nun in der Tat eine höchst plausible Hypothese ausarbeiten, die den ganzen Vorgang der Gärung und die Entstehung von Äthylalkohol und Kohlensäure treffend illustriert. Es gibt auch bei dieser Hypothese noch, wenn man sie im Grundprinzip akzeptiert, verschiedene nebensächliche Möglichkeiten, auf die wir hier nicht eingehen wollen, da sie im Grunde tatsächlich ziemlich auf dasselbe hinauslaufen und es sich wohl auch niemals wird entscheiden lassen, ob der Vorgang sich stets streng in dem einen oder dem anderen Sinne vollzieht, ob nicht unter Umständen mehrere ähnliche Wege zu demselben Ziele nebeneinander beschritten werden können. In den Mittelpunkt des Prozesses schiebt sich dabei eine von den Substanzen, die wir bereits als mögliches Zwischenprodukt erwähnt haben, nämlich das Methylglyoxal. Dieses geht nach der Cannizzaroschen Reaktion zum einen Teil in Brenztraubensäure, zum anderen Teil in Brenztraubenalkohol über. Die Brenztraubensäure zerfällt in Acetaldehyd und Kohlensäure, und der Acetaldehyd reduziert sich schließlich zu Alkohol auf Kosten des Brenztraubenalkohols, der zwei Wasserstoffe abgibt, wobei wiederum Methylglyoxal entsteht. Man kann somit, zunächst hypothetisch, den gesamten Prozeß der Umwandlung der Zucker durch folgendes System von chemischen Formeln illustrieren:



In diesem Falle würde also das Methylglyoxal selbst der Cannizzaroschen Umwandlung unterliegen und somit als „Akzeptor“ für den Wasserstoff dienen, der nachher die Reduktion des Acetaldehyds zu Alkohol vollziehen soll. Es ist aber auch

möglich, daß andere, noch unbekannte Stoffe als Akzeptoren für diesen Wasserstoff fungieren, wie sie ebenfalls beim Studium der oxydoreduzierenden Fermente aufgefunden worden sind. Endlich kann auch bereits unmittelbar vorher gebildeter Acetaldehyd selbst direkt als Akzeptor für H_2 dienen und dadurch zu Alkohol werden, während der Sauerstoff an Methylglyoxal geht und wieder Brenztraubensäure entsteht:

$$\begin{matrix} CH_2:C(OH).CHO \\ + \\ CH_3.CHO \end{matrix} + \left\{ \begin{matrix} O \\ H_2 \end{matrix} \right. = \begin{matrix} CH_2:C(OH).COOH \\ + \\ CH_3.CH_2OH \end{matrix}.$$

Von den sonst noch möglichen Wegen sei hier nur der eine noch erwähnt, weil er eine gewisse Wahrscheinlichkeit besitzt. Es ist nämlich die Möglichkeit, daß sich 1 Mol. Glycerinaldehyd selbst der Cannizzaroschen Reaktion unterwirft, wobei dann Glycerin und Glycerinsäure entstehen würden nach folgender Formel:

$$\begin{matrix} CH_2OH.CHOH.CHO \\ CH_2OH.CHOH.CHO \end{matrix} + \left\{ \begin{matrix} H_2 \\ O \end{matrix} \right. = \begin{matrix} CH_2OH.CHOH.CH_2OH \\ CH_2OH.CHOH.COOH \end{matrix},$$

und daß dann aus Glycerinsäure durch Wasserabspaltung Brenztraubensäure wird und das Glycerin als Wasserstoffquelle für den Acetaldehyd dient. Dieser Weg ist wichtig für die Erklärung des Auftretens von Glycerin bei der Hefegärung (S. 58).

So trefflich sich auf diese Weise die ganze komplizierte Sache gliedern läßt, wenn wir die Brenztraubensäure in den Mittelpunkt stellen, so darf man doch nicht übersehen, daß es sich hier zunächst um eine Hypothese handelt. Bisher ist es niemals gelungen, Brenztraubensäure in den natürlichen Gärgemischen nachzuweisen; und so lange hängt ihre Existenz als Zwischenprodukt in der Luft. Das gleiche gilt vom Acetaldehyd. Zwar bilden sich stets bei jeder alkoholischen Gärung der Zucker geringe Mengen von Acetaldehyd, doch läßt sich deren Anwesenheit ohne weiteres auf eine geringfügige nachträgliche Oxydation des bereits gebildeten Alkohols an der Luft zurückführen, und ein wirklicher sicherer Nachweis, daß Acetaldehyd ein Zwischenprodukt ist, ist auch hier bisher nicht zu erbringen.

Dadurch wird aber der Wert dieser Arbeitshypothese zunächst nicht geschmälert. Sie hat noch einen großen Vorteil, daß sie nämlich auch die Bildung von Milchsäure höchst einfach zu erklären imstande ist. Denn auch die Milchsäure steht in außer-

ordentlich einfachen Beziehungen zum Methylglyoxal, aus dem sie durch Wasseraufnahme entsteht, wie folgende Formel zeigt:

$$CH_3.CO.CHO + H_2O = CH_3CHOH.COOH.$$

Schon dadurch gewinnt diese Hypothese auch für den Zuckerumsatz in der tierischen Zelle Bedeutung, und diese wird dadurch noch ganz wesentlich gestützt, daß es in neuerer Zeit sowohl Neuberg wie auch Dakin gelungen ist, Fermente aufzufinden, die aus tierischen Geweben stammen und imstande sind, Methylglyoxal in Milchsäure umzuwandeln. Wir können also zusammenfassend konstatieren, daß wir in der im obigen ausführlich wiedergegebenen Arbeitshypothese eine Möglichkeit vor uns sehen, die Umsetzung der einfachen Zucker durch die Hefezelle zu erklären, wenn auch durchaus nicht verschwiegen werden darf, daß erstens einmal das ganze Fundament der Anschauung eben noch hypothetisch ist, und daß andererseits auch bei Annahme dieser Hypothese noch Schwierigkeiten geringerer Art genug übrig bleiben, die der Bearbeitung und Aufklärung harren.

Unendlich viel schwieriger aber wird das Problem, wenn wir nunmehr daran gehen, diese Arbeitshypothese auf den Zuckerstoffwechsel der höheren Lebewesen zu übertragen. Hier liegen schon insofern ganz andere Verhältnisse vor, als im normalen Gewebstoffwechsel der Pflanzen und Tiere, d. h. also bei Zutritt von Sauerstoff, überhaupt die angenommenen Produkte der Zuckerumsetzung durch die Gärungsfermente, nämlich Alkohol und Milchsäure nicht entstehen, sondern vielmehr die Zucker vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Selbst wenn es also gelänge, für die ersten Stadien der Zuckerumsetzung ähnliche Prozesse nachzuweisen, wie wir sie bei der Gärung durch Hefezellen erkannt haben, so bleibt als weiteres Problem nun eben noch die Aufklärung der Vorgänge bei dieser restlosen Oxydation übrig. Diese Probleme sind auch bisher gerade erst angeschnitten worden. Immerhin bieten sich auch hier schon interessante Tatsachen und noch interessantere Ausblicke dar, so daß man wenigstens schon erkennen kann, wohin die Forschung steuert.

Über die Vorgänge in den Zellen der höheren Pflanzen kann man sich kurz fassen. Wie zuerst Stoklasa durch seine Versuche erwies und wie seitdem oftmals bestätigt worden ist, verhält sich die Pflanzenzelle bei Sauerstoffabschluß außerordentlich ähnlich der Hefezelle. Alkohol ist ja im Pflanzengewebe

schon seit einem Menschenalter gefunden worden, nur hatte man für seine Entstehung keine rechte Erklärung, bis eben nachgewiesen wurde, daß Pflanzenzellen und zwar Samen ebensogut wie Blätter usw. bei Luftabschluß ganz genau wie die Hefezelle Alkohol und Kohlensäure bilden. Andererseits verschmilzt bei Anwesenheit von Sauerstoff das Problem höchstwahrscheinlich vollkommen mit dem Problem des Zuckerumsatzes in tierischen Zellen. Wir wollen also nunmehr nur noch auf diese letzte Frage näher eingehen.

Die Erforschung des Zuckerumsatzes im tierischen Organismus ist zuerst von einer ganz anderen Seite her begonnen worden. Man untersuchte nicht zuerst den Weg, den die Zucker gehen müssen, um umgesetzt zu werden, sondern beschäftigte sich zu allererst mit dem Ferment, welches scheinbar diese Umsetzungen bewirkt. Diese Serie von Arbeiten geht zurück auf die Entdeckung des berühmten französischen Forschers Claude Bernard im Jahre 1876, daß frisches Blut zuckerhaltig ist, und daß dieser Zuckergehalt nach kurzer Zeit beim Stehen verschwindet. Es ergab sich daraus also der Hinweis auf eine zuckerzerstörende „Kraft“ des Blutes, die man kurzerhand ohne viel Überlegung als ein Ferment bezeichnete, und zwar als das glykolytische Ferment. Eine weitere unbedachte Voreiligkeit war es, dieses Ferment den ungefähr zu gleicher Zeit aufgedeckten oxydierenden Fermenten des Tierkörpers, den Oxydasen, gleichzustellen. Es ist an die Untersuchung dieses glykolytischen Fermentes in den achtziger und neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts eine geradezu unermeßlich große Summe von Arbeit verwendet worden, ohne daß die Frage nennenswert vom Fleck kam. Es lag dies ebensowohl an einer falschen Problemstellung, wie auch an der Unzulänglichkeit der analytischen Methoden. Das Problem war einfach zu einer eingehenderen Erforschung noch nicht reif. Auch heute noch ist die Existenz des Fermentes und die Rolle, die es bei den Umsetzungen spielt, eine außerordentlich unklare und verworrene. Einmal schien auch dieses Problem einer glatten Lösung entgegenzugehen, als nämlich Stoklasa im Jahre 1903 im Anschluß an seine erfolgreichen Versuche, die Vorgänge bei höheren Pflanzen auf ein von ihm sogar in reinem Zustande dargestelltes Gärungsferment zurückzuführen, die verblüffende Angabe machte, es wäre ihm gelungen, auch aus tierischen Organen genau dasselbe Ferment in reinem Zustande zu isolieren, das den Zucker

in Alkohol und Kohlensäure umsetzt, und zwar, wie zu erwarten war, ausschließlich bei völliger Abwesenheit von Sauerstoff. Auch an diese Veröffentlichungen Stoklasas schloß sich eine unendliche Diskussion, in der, man möchte wohl sagen, jeder Untersucher total andere Resultate bekam als der, den er kritisierte. Bald wurde im Blute und in den Organen jegliches Ferment überhaupt vermißt; bald bekam man nur eine Kohlensäurebildung, bald nur eine Alkoholbildung, bald nur eine Milchsäurebildung. Es hat auch weiter keinen Wert, auf die verworrene und widerspruchsvolle Geschichte des Problems näher einzugehen. Wir wollen vielmehr ganz kurz präzisieren, wie die Frage heute steht.

Zunächst ist es heute von mehreren zuverlässigen Autoren mit Sicherheit nachgewiesen, daß in den Formelementen des Blutes, und zwar hauptsächlich in den roten Blutkörperchen, aber auch in den weißen, ein Ferment vorhanden ist, das sich scharf definieren läßt, und das ausschließlich die Fähigkeit hat, aus Traubenzucker Milchsäure zu bilden. Alles weitere ist unsicher. Ob es tatsächlich in den Organen ein Ferment gibt, das Alkohol und Kohlensäure bildet, wie es Stoklasa angenommen hat, ist immer noch unklar; es ist eben nur unter ganz besonderen nicht mit Sicherheit reproduzierbaren Bedingungen möglich, dieses Ferment zu isolieren, und Stoklasa hat anscheinend eben gerade diese Bedingungen getroffen, während alle übrigen Nachuntersucher nicht eine so glückliche Hand gezeigt haben wie er. Denn wenn es auch meist nicht gelungen ist, Stoklasas Versuche zu reproduzieren, so sind doch andererseits Einwände, wie sie gemacht worden sind, namentlich die Behauptung, daß seine Versuche auf Bakterienwirkung zurückzuführen seien, ziemlich wenig wesentlich. Wenn also in Wirklichkeit in den Organen ein Ferment vorhanden ist, das den Traubenzucker angreift und irgendwie weiter verändert, so ist jedenfalls dieses Ferment außerordentlich schwer aus den Zellen herauszubekommen, weil es wahrscheinlich, wie wir bereits S. 19 erwähnt haben, viel zu fest mit dem Protoplasma der lebenden Zelle verklammert ist. Wir müssen also, wenn wir von dem sicher gestellten, milchsäurebildenden Ferment der Blutkörperchen absehen, die Frage auch hier wieder zunächst auf das rein chemische Gebiet hinüberspielen; wir dürfen nicht nach der Natur und der Wirkung des supponierten Fermentes fragen, sondern wir müssen uns einfach zunächst rein chemisch darüber orientieren, welche

Wege der Traubenzucker unter der Wirkung dieses supponierten Fermentes oder wahrscheinlicher dieser Gruppe von Fermenten geht, wenn wir ihre Anwesenheit als sichergestellt anerkennen würden.

Für diese chemische Betrachtungsweise ist uns natürlich die Bildung von Milchsäure der wichtigste Wegweiser. Abgesehen davon, daß, wie erwähnt, die Bildung von Milchsäure aus Traubenzucker durch ein Ferment der roten Blutkörper exakt nachgewiesen ist, finden wir Milchsäure überall im Körper, namentlich aber in den Muskeln und besonders dann, wenn die Sauerstoffzufuhr abgeschnitten ist. Es ist heute durch Forschungen verschiedenster Art und von verschiedensten Grundlagen aus mit Sicherheit nachgewiesen, daß Milchsäure ein Produkt des Zuckerstoffwechsels in dem Falle ist, daß Sauerstoffanwesenheit fehlt. Dieses fundamentale Resultat ist ebenfalls das Produkt einer unendlichen Mühe und Zahl von Arbeiten, auf die wir indessen hier nicht näher eingehen können. Daß Milchsäure außerdem auch wahrscheinlich aus anderen Quellen stammen kann, macht seine Bedeutung nicht geringer. Diese Tatsache wollen wir als eins der sicheren Fundamente des Zuckerstoffwechsels als gegeben hinnehmen. Der zweite Ausgangspunkt der Untersuchungen ist der seltsame Befund, daß in der Tat Alkohol ein regelmäßiger Bestandteil normaler tierischer Organe ist, wenn auch in geringer Menge; und die dritte Tatsache ist die allbekannte, daß im normalen Stoffwechsel, d. h. bei Anwesenheit von Sauerstoff, die Zucker vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Eine Hypothese, welche also den Zuckerumsatz der lebenden tierischen Zelle vollständig erklären wollte, müßte auf diesen drei Säulen ruhen. Man kann nicht sagen, daß eine solche Hypothese sich jetzt schon mit voller Klarheit ausbauen läßt. Insbesondere sind wir über die Rolle, welche eine eventuelle Alkoholbildung im intermediären Stoffwechsel spielt, noch gar nicht informiert. Wir wissen nicht, ob die geringfügigen Mengen Alkohol, die wir in normalen tierischen Organen auffinden, die übrig gebliebenen Zwischenprodukte einer normalen Reaktion sind, d. h. ob der Zuckerabbau über den Alkohol verläuft, oder ob es sich hier um Nebenwege handelt, ob also mit anderen Worten der Alkohol nur in geringer Menge und gelegentlich unter bestimmten, uns noch unbekannten Bedingungen entsteht. Und dabei ist diese

Frage gerade eigentlich die allerwichtigste. Denn wenn wir wüßten, daß Alkohol selbst oder dem Alkohol sehr ähnliche Stoffe auf dem Wege des normalen Zuckerabbaues liegen, so hätten wir eine gewaltige experimentelle Stütze für die Ansicht, daß der Zuckerumsatz in der lebenden Zelle zum mindesten in den Anfangsstadien dem durch die Hefe sehr ähnlich wäre und sich eben nur dadurch anderweitig entwickelt, weil hier oxydierende Agentien, wahrscheinlich also oxydierende Fermente noch in den Prozeß eintreten, die der Hefe vollständig fehlen. Man kann also dem Zuckerumsatz in der lebenden Zelle nur mit größter Vorsicht eine Arbeitshypothese zugrunde legen, die sich ungefähr folgendermaßen präzisieren läßt:

1. Der Abbau des Traubenzuckers in der lebenden tierischen Zelle vollzieht sich in den ersten Stadien analog dem durch die Hefe, d. h. es bilden sich zunächst dieselben oder verwandte höchst labile Zwischenprodukte, wie wir sie auf S. 59 beschrieben haben.

2. Diese Zwischenprodukte können sich je nach den Bedingungen in dreifach verschiedener Weise weiter chemisch umlagern. Diese Bedingungen sind vor allen Dingen die Anwesenheit oder Fernbleiben von Sauerstoff, sowie Anwesenheit oder Fernbleiben weiterer spezifischer Fermente. Fehlen alle beide Momente, d. h. sind weder besondere spezifische Fermente anwesend, die die Zwischenprodukte weiter nach Art der alkoholischen Gärung umlagern, und ist kein Sauerstoff vorhanden, so tritt einfach eine Stabilisierung der labilen Substanzen ein, indem sie unter Wasseraufnahme in die stabile Milchsäure übergehen. Diese können wir jedenfalls stets bei Sauerstoffabwesenheit in tierischen Organen nachweisen. Der zweite Fall wäre der, daß bei Sauerstoffabwesenheit spezifische Fermente am Werke sind. Dann sind wieder verschiedene weitere Vorgänge möglich, und dann wäre es eben, wie gesagt, auch möglich, daß sich unter besonderen Bedingungen auf analogen Wegen wie bei der Hefegärung Alkohol und Kohlensäure in der tierischen Zelle bilden.

3. Der dritte und für den normalen Stoffwechsel wichtigste Fall ist nunmehr der, daß Sauerstoff anwesend ist. Dann treten eben jene oxydativen Veränderungen der zuerst gebildeten Zwischenprodukte auf, die schließlich in letzter Linie zu Kohlensäure und Wasser führen. Man kann mit ziemlicher Sicherheit

annehmen, daß bei diesen Prozessen der totalen Oxydation jene Fermente eine Rolle spielen, die man an verschiedenen anderen Prozessen des tierischen und pflanzlichen Protoplasmas kennen gelernt und als Oxydasen beschrieben hat. Alles Nähere über diesen Prozeß ist noch unbekannt. Es wäre ebensogut möglich, daß im tierischen Stoffwechsel abweichend von dem der Hefe, die Milchsäure ein wirkliches Zwischenprodukt ist, d. h. daß sie erst gebildet und dann bei Sauerstoffanwesenheit weiter verändert wird. Es wäre ebensowohl möglich, daß auch der Alkohol ein wirkliches Zwischenprodukt ist; denn Alkohol wird ja bei der Einführung in den Stoffwechsel glatt verbrannt. Es ist aber auch ebensowohl möglich, daß die Oxydation schon an früher gebildeten anderen Zwischenprodukten ansetzt. Wenn wir uns dazu entschließen wollen, die Analogie mit der Hefe und dem Stoffwechsel der höheren Pflanzen möglichst eng zu fassen, so ist noch eine weitere Annahme sehr plausibel und nicht von der Hand zu weisen, obgleich auch für sie ein experimenteller Beweis nicht vorliegt. Es ist dies die vor allen Dingen von Palladin vertretene Ansicht, daß die Entstehung der Kohlensäure nicht auf einer Oxydation von Kohlenstoffketten beruhen soll, sondern ausschließlich auf einer katalytischen Abspaltung der Carboxylgruppe aus entstandenen Säuren, genau wie dies bei der Brenztraubensäure durch die Wirkung der Carboxylase der Fall ist. Palladin hat für diese Annahme eine ganz besondere Theorie ausgearbeitet, die auf der Existenz der ja schon mehrfach erwähnten sogenannten hydroklastischen Reaktionen beruht, d. h. solcher Reaktionen, bei denen das Wasser gespalten und sein Sauerstoff zum Zwecke der Oxydation irgend eines Stoffes verwendet wird, während der Wasserstoff an einen leicht reduktionsfähigen Stoff, einen Acceptor, geht und diesen reduziert. Der bereits erwähnte Typus einer solchen Reaktion ist ja die Cannizzarosche Reaktion der Aldehyde. Palladin räumt nun diesem Mechanismus eine sehr viel weitere Verbreitung ein, indem er annimmt, daß die Bildung der Carboxylgruppen, die dann als Kohlensäure katalytisch abgespalten werden, ausschließlich ohne Zufuhr atmosphärischen Sauerstoffs, durch den Sauerstoff des Wassers geschieht, während der frei gesetzte Wasserstoff an Wasserstoffacceptoren gebunden wird. Dem atmosphärischen Sauerstoff schreibt er allein die Fähigkeit zu, diesen Wasserstoffacceptoren seinerseits wieder durch Oxydation zu Wasser den

Wasserstoff fortzunehmen. Und nur bei diesem Prozeß sollen die eigentlich oxydierenden Fermente der lebenden Zelle tätig sein. Diese Annahme, die unter anderem auch von Wieland weiter entwickelt worden ist, entspricht durchaus den sonst bekannten Wirkungen der Oxydasen, speziell der Pflanzen, die ausschließlich Wasserstoffe wegoxydieren oder in Hydroxyl verwandeln, niemals aber Kohlensäuregerüste angreifen, wie dies besonders bei den zahlreichen Pigmentbildungen aus aromatischen Chromogenen beobachtet wird (vgl. S. 76).

Es ist unmöglich, auf alle diese, zwar hoch interessanten, aber doch experimentell noch gar zu wenig gestützten, rein hypothetischen Dinge einzugehen. Jedenfalls aber scheint daraus hervorzugehen, daß auch in der tierischen Zelle zum mindesten ähnliche Fermente vorhanden sind, wie sie in der Hefezelle nachgewiesen sind, und daß sich also auch hier wiederum für die Tätigkeit der Stoffwechselfermente ein neues, außerordentlich interessantes und außerordentlich wichtiges Feld eröffnet hat. Denn da der Umsatz der Kohlehydrate neben dem der Fette ausschlaggebend ist für die Leistung von Energien, so steht dieses Problem des Umsatzes der einfachen Zucker geradezu im Mittelpunkt der Stoffwechselphysiologie, soweit es sich um die Deckung der energetischen Leistungen handelt. Jedenfalls erscheint es sicher, daß auch bei Abwesenheit von Sauerstoff der Zucker zum mindesten durch irgend welche Fermente angegriffen wird, daß dabei aber in den ersten Stadien anscheinend gar keine Kohlensäure entsteht; und dafür dürfen wir wohl mit Sicherheit jenes milchsäurebildende Ferment verantwortlich machen, wie es in den roten Blutkörperchen mit Sicherheit nachgewiesen ist. Die Bildung von Milchsäure aus Kohlehydraten in Zeiten der Sauerstoffnot ist eine für die Ökonomie der tierischen Zelle unendlich wichtige Anpassung. Denn wenn auch der energetische Gewinn dabei nur gering ist, nämlich rund 4 Proz. der gesamten verfügbaren Energie des Traubenzuckers, so reicht sie doch sogar bei Warmblütern wenigstens hin, um den wichtigsten Geweben sekundenlang über Zeiten der Sauerstoffnot hinwegzuhelfen, und beim Kaltblüter und den niederen Tieren kann es sich um stunden- oder sogar um tagelangen Ersatz der Sauerstoffatmung durch diese sauerstofflose Zuckerumsetzung handeln (Lesser). Wir müssen uns also von dem Gedanken emanzipieren, als ob der

Zucker im tierischen Stoffwechsel etwa wie in einem Ofen verbrennt; sondern sicherlich handelt es sich auch hier um eine langsam verlaufende Stufenreaktion, bei der erst intramolekulare Umsetzungen ohne Zufuhr von Sauerstoff vor sich gehen, und dann bei Zufuhr von Sauerstoff die primären Zwischenprodukte zu Kohlensäure und Wasser oxydiert werden, wodurch ihre Energie dem Körper restlos zur Verfügung gestellt wird.

Diese neu gewonnene Erkenntnis, daß aller Wahrscheinlichkeit nach der Abbau der Zucker in der lebenden Zelle ein langsam verlaufender Oxydationsvorgang und nicht eine eigentliche „Verbrennung" darstellt, ist nun aber auch von großer Bedeutung für die zukünftige Entscheidung eines der wichtigsten Probleme der Biologie, nämlich der fundamentalen Frage, auf welchem Wege denn die chemische Energie der Nährstoffe und Körperstoffe in die mechanische Energie der Muskelleistung, also in lebendige Kraft übergeführt wird. Früher neigte man fast allgemein zu der Annahme, daß der Muskelmotor nach denselben Prinzipien arbeitet, wie unsere gebräuchlichen Wärmemaschinen, also z. B. eine Dampfmaschine oder ein Explosionsmotor. Allen diesen sogenannten kalorischen Maschinen ist das Prinzip gemeinsam, daß die chemische Energie der Verbrennungsstoffe zunächst gänzlich in Wärme übergeführt, und erst von dieser einmal gewonnenen Wärme dann wiederum ein Teil in mechanische Arbeit, in lebendige Kraft transformiert wird. Nun ist aber einem solchen Übergang von Wärme in mechanische Arbeit durch die Gesetze der Thermodynamik eine große Beschränkung gesetzt. Es ist niemals möglich, Wärme quantitativ in Arbeit überzuführen; und der Grad, in welchem dies möglich ist, hängt wiederum ab von der Temperaturspannung, die während dieser Prozesse eintreten kann. Je höher die Temperatur ist, die bei der Verbrennung der Heizstoffe erzeugt wird, und je niedriger die Temperatur, bei der die mechanische Arbeit sich vollzieht, ein desto größerer Bruchteil der Gesamtenergie der Wärme kann in mechanische Arbeit übergeführt werden. Es unterliegt nun keinem Zweifel, daß auch bei der Umwandlung der chemischen Energie der Nähr- oder Körperstoffe in lebendige Kraft immer nur ein gewisser Bruchteil an wirklicher mechanischer Energie gewonnen wird, während der übrige Teil unbedingt als Wärme auftritt; dies gilt für den Kaltblüter genau so gut wie für den Warmblüter.

Man kann nun den „Wirkungsgrad“ des Muskelmotors nach verschiedenen Grundsätzen berechnen und kommt dadurch zu verschiedenen Werten für die Temperatur, die mindestens bei den Verbrennungsprozessen in dem Inneren der Zellen erreicht werden müßte, um den Prozeß der Energiegewinnung für die Muskelarbeit auf Grundlage einer kalorischen Maschine zu erklären. Aber es gewinnt doch mit immer größerer Sicherheit den Anschein, daß eine Erklärung der Energietransformationen auf dieser Basis nicht möglich ist. Wir werden wohl zu der Annahme schreiten müssen, daß die Umwandlung in lebendige Kraft nicht auf dem Umwege über Wärme verläuft, sondern vielmehr über eine andere Zwischenenergie in einer Transformation, die nicht solchen Beschränkungen unterliegt, wie sie gerade die Umwandlung einmal gebildeter Wärme in lebendige Kraft erfährt. Um ein Beispiel zu nehmen, könnte es elektrische Energie sein, welche das Bindeglied zwischen der chemischen Energie und der Spannkraft liefert; denn theoretisch erleidet die Energie bei der Umwandlung auf diesem Wege keinerlei Verluste. Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei bemerkt, daß bisher keinerlei Beweise dafür vorliegen, daß es wirklich die elektrische Energie ist, die dieses Bindeglied zwischen der chemischen Energie der Körperstoffe und der lebendigen Kraft des Muskels darstellt. Es ist im Gegenteil wahrscheinlich, daß andere Energieformen, vielleicht die Quellungsenergie der Eiweißkörper hier die entscheidende Rolle als Bindeglied spielen. Jedenfalls scheint es also, wie gesagt, nicht nur Wärme zu sein, die primär aus der chemischen Energie entsteht, und wir müssen demzufolge annehmen, daß die ja zweifellos bei allen Tieren gebildete und häufig mehr als nötig gebildete Wärme z. T. erst sekundär dadurch entsteht, daß die lebendige Kraft der Muskelarbeit und der Arbeit anderer Organe durch Reibung schließlich im Körper in Wärme übergeführt wird. Was uns an dieser Stelle hier hauptsächlich interessiert, ist nun eben der Umstand, daß diese Annahme zweifellos dadurch gestützt wird, wenn wir nachweisen können, daß die Zucker eben in der Zelle nicht unter Erzeugung irgend welcher nennenswert erhöhter Temperatur „verbrennen“, sondern daß vielmehr eine langsame, ohne wesentliche Erhöhung der Temperatur erfolgende Oxydation der Körperstoffe es ist, die in irgend einer Transformation die lebendige Kraft des Muskels liefert. So greift auch an diesem Punkte die moderne

Fermentforschung, wenn auch wiederum zunächst hypothetisch, in die schwierigsten und lebenswichtigsten Probleme des Zellstoffwechsels hinein.

Ist also die Mitwirkung von Zellfermenten bei dem Umsatz der einfachen Zucker, wie wir gesehen haben, trotz mancher wesenswichtiger Hinweise doch noch durchaus hypothetisch, so versagt selbst die Möglichkeit einer hypothetischen Fundierung bei zahlreichen anderen Stoffwechselprozessen, die wir demzufolge vorläufig noch dem lebenden Protoplasma allein zuweisen müssen. Von den außerordentlich mannigfachen und zahlreichen chemischen Umwandlungen, welche die Körperstoffe selbst oder in den Körper eingeführte, körperfremde Substanzen erleiden, können wir immerhin doch einen beträchtlichen Teil reproduzieren, wenn wir die Methode der sogenannten überlebenden Organe anwenden, d. h. wenn wir eine Lösung des betreffenden Stoffes durch ein frisch dem Körper entnommenes Organ mittels der Blutgefäße hindurchsenden. Man verwendet zu diesem Zweck in allererster Linie die Leber, und zwar hauptsächlich aus dem Grunde, weil diese das größte Organ darstellt, und man mithin die größten Ausschläge der chemischen Umwandlung zu erwarten hat; außerdem aber auch weil allem Anschein nach die Leber das Zentrallaboratorium des Stoffwechsels darstellt, in dem die wichtigsten chemischen Umsetzungen vor sich gehen. Bei diesem Verfahren kann man, wie gesagt, eine ganze Menge Vorgänge dort sich abspielen sehen, die man bisher außerhalb des lebenden Körpers, also durch rein dargestellte Fermente nicht reproduzieren kann. Es handelt sich hier sowohl um Vorgänge des Abbaues, speziell des oxydativen Abbaues, wie auch synthetische Vorgänge, die der Kuppelung an Schwefelsäure oder Glykokoll, der Anlagerung von Methylgruppen usw. Um nur ein besonders wichtiges Beispiel zu nennen, so kann man an einigen Carbonsäuren spezifischen oxydativen Abbau in der überlebenden Leber nachweisen, ein Problem, das, wie S. 31 erwähnt, der Fermentforschung vollkommen unzugänglich geblieben ist. Aber ebenso wie diese Vorgänge sind alle übrigen, die man bisher nur an den überlebenden Organen beobachten kann, vorläufig noch kein Problem für die Fermentforschung. In diesen Fragen ist noch gar keine Möglichkeit, den Hebel anzusetzen, um sie als fermentative Reaktionen dem Lehrgebiet der Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel anzu-

gliedern. Naturgemäß ist dieser Verzicht vorläufig nur ein Abwarten: es ist sehr gut möglich, daß schon die nächste Zeit uns mit Methoden bereichern wird, um die Fermente, wenn sie überhaupt existieren, aus der engen Verbindung mit dem lebenden Zellprotoplasma herauszureißen und in einer Form zu gewinnen, die ihre Wirkung unabhängig von der lebenden Zelle zu demonstrieren gestattet. Es liegt hier also das Problem ähnlich, wie es für die Hefewirkung vor der Darstellung der Buchnerschen Zymase gestanden hat; wenn die Wirkungen auch fermentähnlicher Natur sind, so fehlt, wie gesagt, jede Handhabe, hier ein Ferment anzunehmen. Für den Abbau der Zucker konnten wir dies im tierischen Gewebe auch nur deswegen tun, weil sich eben in der rein dargestellten Buchnerschen Zymase eine so wesenswichtige Analogie aufweisen läßt, daß man mit einiger Berechtigung hier die fehlenden Tatsachenreihen durch Hypothesenbrücken ersetzen konnte. Vorläufig müssen also diese Probleme noch als rein vitale angesehen werden und scheiden mithin aus der Erörterung der Fermentlehre und ihrer Bedeutung für die Stoffwechselphysiologie aus.

Die Oxydasen. Wir haben schon an mehreren Stellen darauf hingewiesen, daß man für die Vorgänge der Oxydation im Körper die Mitwirkung besonderer Fermente heranzieht, die man allgemein als oxydierende Fermente oder Oxydasen bezeichnet. Wir haben dabei auch hervorgehoben, daß es noch große Schwierigkeiten hat, die Wirkung der bekannten aus den Zellen darstellbaren oxydierenden Fermente auf die eigentlichen Stoffwechselvorgänge, speziell z. B. auf die Oxydation der Zucker usw. zu übertragen. In der Tat ist die Wirkung der in mehr oder minder reinem Zustande, aber jedenfalls unabhängig von der Zelle zu erhaltenden oxydierenden Fermente eine vollständig andere, und bisher ist es niemals gelungen, eine Wirkung solcher darstellbaren Fermente auf die wichtigsten Nährstoffe zu beobachten. Indessen ist damit naturgemäß noch kein Beweis geführt, daß nicht trotzdem diese Fermente oder ihnen sehr ähnliche wirklich als oxydierende Fermente auch im Stoffwechsel eine Rolle spielen; und wir haben ja auch mehrfach auf die Wahrscheinlichkeit hingewiesen, daß sie an den späteren Phasen der komplizierten Umsetzungsprozesse, kurz gesagt, also am Abbau der Zwischenprodukte beim Zuckerumsatz der lebenden Zelle einen erheblichen Anteil nehmen.

Außerdem liegen doch immerhin einige Beobachtungen vor, die behaupten, daß oxydierende Zellfermente, die von der Zelle trennbar sind, einen oxydierenden Einfluß auf solche Stoffe haben, die den eigentlichen Nährstoffen nahe stehen, ja sogar auch auf solche, die eventuell als Zwischenprodukte in Betracht kommen, wie z. B. den Alkohol.

Es erscheint deshalb zur Abrundung unserer Darstellung notwendig, wenigstens mit einigen Worten auf die bisher bekannten oxydierenden Fermente einzugehen. Dabei sei hier nur noch einmal daran erinnert, daß wir in einem oxydierenden Ferment, nämlich der S. 37 näher beschriebenen Urikase, tatsächlich eine Oxydase gefunden haben, deren Rolle als Ferment bei den Stoffwechselprozessen, nämlich bei der Oxydation der aus den Nukleinen entstehenden Harnsäure zweifelsfrei aufgeklärt ist. In dieser Richtung müssen sich also auch die weiteren Forschungen bewegen; nur ist hier, wie gesagt, noch vieles unklar.

Der typischste und einfachste Vorgang einer Oxydasenwirkung ist folgender: sehr viele zellfreie pflanzliche und auch tierische Säfte haben die Eigenschaft, eine ganze Reihe von Körpern, die sich vom Benzol ableiten, speziell also Phenole und ähnliche Stoffe bei Zutritt von Luft zu oxydieren; und zwar ist diese Oxydation daran bemerkbar, daß sich bestimmte Färbungen ausbilden und in vielen Fällen auch wohl charakterisierte, durch Oxydation entstandene Farbstoffe nachweisbar sind. Besonders typische Reaktionen sind z. B. die Oxydation von Pyrogallol, sowie ferner die Indophenolsynthese aus α-Naphtol und Paraphenylendiamin; zahlreiche andere ähnliche Oxydationsreaktionen treten an natürlich vorkommenden Chromogenen auf. Es ist nun wohl zu beachten, daß die meisten solcher Oxydationsreaktionen auch bei Gegenwart organischer oder anorganischer Peroxyde, so insbesondere auch des Wasserstoffperoxyds vor sich gehen, indessen meistens recht langsam, und daß nunmehr diese Reaktion, also die Oxydation solcher Farbstoffe bei Gegenwart von Peroxyden, durch die Anwesenheit tierischer oder pflanzlicher Extrakte sehr beschleunigt wird. Wir haben also in diesen Extrakten Fermente vor uns, welche die Reaktion der Peroxyde auf die aromatischen Körper, die Oxydation unter Farbstoffbildung, beschleunigen; aus diesem Grunde hat man diese Fermente als Peroxydasen bezeichnet. Man nimmt nun an, daß diejenigen tierischen oder pflanzlichen

Säfte, die auch ohne die Anwesenheit solcher Peroxyde, insbesondere des Wasserstoffperoxyds, diese Farbreaktionen beschleunigen, außer dem eigentlichen Ferment, der Peroxydase, auch noch organische Peroxyde enthalten, die die Rolle des Wasserstoffsuperoxyds spielen. Ohne auf die vielfach noch strittigen Einzelheiten einzugehen, kann man also den ganzen Vorgang der Übertragung des atmosphärischen Sauerstoffs auf die unter Farbstoffbildung zu oxydierenden Stoffe in folgender Weise beschreiben: In den tierischen bzw. pflanzlichen Geweben finden sich Stoffe, die die Eigenschaft haben, Sauerstoff besonders leicht zu binden und in Körper peroxydartiger Struktur überzugehen. Diese Peroxyde haben nun schon an sich eine gewisse Oxydationsfähigkeit den Chromogenen gegenüber, aber diese Reaktion wird durch spezifische Fermente beschleunigt, eben die erwähnten Peroxydasen. Solche Fermente scheinen nun tatsächlich in so gut wie allen lebenden Zellen vorzukommen: man kann sie auch durch Einführung bestimmter, besonders leicht oxydierbarer Substrate dadurch mikroskopisch nachweisen, daß eben in den Zellen unter dem Einfluß der dort vorhandenen Peroxydasen sich die bestimmten Farbstoffe ausbilden, die dann in mikroskopischen Präparaten sichtbar bleiben. Diese Allgegenwart solcher sauerstoffübertragender Fermente macht nun allerdings den Schluß recht wahrscheinlich, daß sie auch im normalen Stoffwechsel eine Rolle spielen und daß man sie eben mit Hilfe dieser ganz speziellen Reagentien nur besonders leicht nachweisen kann. Man müßte sich demzufolge die Sache so vorstellen, daß der durch das Blut den Geweben zugeführte Sauerstoff sich in den einzelnen Gewebszellen zunächst an solche Körper bindet, die besonders sauerstoffhungrig sind und leicht in Peroxyde übergehen, und daß dann dieser Peroxydsauerstoff unter Vermittelung der spezifischen Fermente weiter an die zu oxydierenden Stoffwechselzwischenprodukte abgegeben wird. Dadurch verlieren die Peroxyde naturgemäß den Sauerstoff und sind nunmehr bereit, weitere, vom Blute her zuströmende Sauerstoffmengen wiederum in Peroxydform zu binden, so daß sich dieses Spiel ohne Unterbrechung wiederholen könnte. Indessen sind, um noch einmal darauf zurückzukommen, die Schwierigkeiten dieser Anschauung bisher noch recht große. Erstens ist ein Einfluß dieser aus den Zellen herauszubekommenden Fermente auf die Nährstoffe bisher nur in einem einzigen Falle konstatiert worden, und auch dies

ist nicht ohne Widerspruch geblieben: es ist nämlich einmal gefunden worden, daß die bei der Hefewirkung entstehenden nicht mehr zuckerähnlichen Zwischenprodukte von aus anderen Zellen hergestellter Peroxydase weiter zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Aber diese Beobachtung ist bisher ganz vereinzelt geblieben. Außerdem aber müssen wir, wie bereits S. 30 erwähnt, daran festhalten, daß die im Reagenzglase nachweisbare Wirkung dieser Oxydasen sich stets und ausschließlich auf die Entfernung von Wasserstoff beschränkt, daß dagegen niemals die Kohlenstoffgerüste angegriffen werden. Man kann also die Wirkung dieser Stoffwechseloxydasen vorläufig auch nur hypothetisch postulieren und nur im Zusammenhang mit der auf S. 70 ausgeführten, von Palladin herrührenden Hypothese, nach der die Entstehung von Kohlensäure aus den umgesetzten Stoffwechselprodukten sich nicht auf oxydativem, sondern auf rein katalytischem Wege vollzieht, so daß den Oxydasen tatsächlich nur die Funktion übrig bliebe, die aufgehäuften überschüssigen Wasserstoffmoleküle schließlich zu Wasser zu oxydieren.

Zur Stütze dieser hypothetischen Anschauungen mögen noch einige Befunde dienen, die man an Stoffen gemacht hat, die den Nährstoffen bzw. Stoffwechselprodukten einigermaßen nahe stehen. Ein sehr bekanntes Oxydationsferment findet sich nämlich in einer Reihe von Bakterien, das die Funktion hat, aus dem Alkohol durch Aufnahme von Luftsauerstoff Essigsäure zu bilden. Dieser Vorgang wird bekanntlich in der Industrie in weitestem Maße ausgenutzt, indem man den Alkohol bei reichlicher Luftanwesenheit durch bestimmte Mikroben oxydieren läßt. Daß hier tatsächlich ein Ferment wirksam ist, hat Eduard Buchner dadurch bewiesen, daß es ihm gelang, aus den Bakterien durch schnelle Tötung mit Aceton (vgl. S. 19) ein Dauerpräparat zu gewinnen, das auch ohne Anwesenheit lebender Zellen dieselbe Wirkung vollzieht. Preßsäfte nach seiner Methode sind bisher freilich aus den Essigsäurebakterien nicht erhalten worden. Nun findet sich aber nach den Resultaten von Battelli und Stern in den tierischen Geweben ein ganz analoges Ferment, das ebenfalls Alkohol zu Essigsäure oxydiert. Da wir nun den Alkohol als Zwischenprodukt der Umsetzung der Zucker nicht ausschließen können, so ist immerhin hier ein wichtiger Hinweis darauf gegeben, daß möglicherweise tatsächlich oxydierende Fermente ähnlicher Art

auch bei dem Umsatz der Zucker eine Rolle spielen können. Battelli und Stern haben außer dieser Alkoholoxydase in tierischen Geweben noch weitere Fermente aufgefunden, die ebenfalls Stoffe oxydieren sollen, die den Stoffwechselprodukten nahe stehen, wie z. B. Bernsteinsäure, Ameisensäure und ähnliche. Indessen werden ihre Befunde nicht allgemein anerkannt. Battelli und Stern legen weiterhin großen Wert auf ihre Studien über den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion isolierter Gewebe. Daß frisch aus dem Körper entnommene Gewebe Sauerstoff verbrauchen und Kohlensäure abgeben, ist eine längst bekannte und häufig studierte Tatsache. Aber das Neue, was Battelli und Stern daran gefunden haben wollen, ist ihre Angabe, daß es sich hier um zwei gänzlich verschiedene Arten von Prozessen handelt. Sie unterscheiden nämlich die sogenannte Hauptatmung als einen Vorgang, der ganz ausschließlich von der noch überlebenden Zelle ausgeübt wird, mit deren Tode aber fast augenblicklich erlischt, einen Vorgang also, den wir nach unseren ja so oft auseinandergesetzten Prinzipien nicht ohne weiteres als einen Fermentvorgang ansprechen können. Daneben aber unterscheiden sie die sogenannte Nebenatmung als einen Vorgang, der noch lange nach dem Tode der Zelle weitergeht, und den sie infolgedessen als durch Fermente bewirkt anerkennen. Wenn man herausbekommen könnte, was denn eigentlich bei dieser sogenannten Nebenatmung in den Geweben wirklich oxydiert wird, so wären diese Befunde in der Tat wichtig für die Annahme, daß tatsächlich die in den Zellen vorhandenen oxydierenden Fermente auch für die Stoffwechselvorgänge eine Bedeutung haben. Aber gerade das ist bei dem unendlich komplizierten Gemisch von Stoffen, die wir in dem Gewebe eines herausgenommenen Organes annehmen müssen, bisher nicht möglich; und im übrigen werden von mehreren Seiten die Grundlagen der Battellischen Befunde energisch bestritten. Wir können also auf diese noch recht unreifen Dinge hier nicht näher eingehen.

Zusammenfassend können wir konstatieren, daß für die oxydierenden Fermente die Sache ganz ähnlich liegt, wie für so viele ganz andere Stoffwechselfermente auch: sie sind sozusagen ein theoretisches Postulat. Wir können uns schwer dazu entschließen, ihre gänzliche Abwesenheit bei den so unendlich wichtigen oxydierenden Prozessen in der lebenden Substanz anzunehmen; wir

können uns auch über die Art ihrer supponierten Wirkung ein ganz gutes Bild machen, wenn wir der Palladinschen Hypothese zustimmen und annehmen, daß die wesentliche Oxydation des Kohlenstoffanteils, also die Bildung der Kohlensäure, durch eine hydroklastische Oxydation unter Benutzung des Wassers geschieht, und daß die Oxydasen schließlich dazu dienen, die überschüssigen Wasserstoffatome wieder zu Wasser zu oxydieren. Wir haben auch eine Reihe von experimentellen Befunden, die darauf schließen lassen, daß auch im Stoffwechsel höherer Lebewesen wie bei den Mikroben die oxydierenden Fermente eine große Rolle spielen; aber ein vollkommen gesicherter experimenteller Nachweis, daß sich die Sache so verhält, ist auch hier nicht zu führen. Wir müssen also auch hier, wie auf so vielen Gebieten der Stoffwechselfermente, uns zunächst mit einer Arbeitshypothese behelfen und die definitive Aufklärung der Sachlage der Zukunft überlassen.

III. Bedeutung der Fermente für die Pathologie; die Abwehrfermente.

Bei der großen Bedeutung, welche die Fermente für den normalen Ablauf aller Stoffwechselvorgänge haben, sollte man annehmen, daß Störungen im Betriebe dieser Fermente auch große Störungen in dem gesamten Ablauf der Stoffwechselvorgänge zur Folge haben müssen. Es ist auch wahrscheinlich, daß dies der Fall ist. Indessen haben sich bisher nur ganz bedauerlich wenig Kenntnisse darüber experimentell feststellen lassen. Es ist ja aus den vorangegangenen Ausführungen zur Genüge klar geworden, wie außerordentlich schwierig bereits das Studium der Bedeutung der normalen Fermente für die Stoffwechselvorgänge ist, und an wie vielen Orten wir noch mangels genügender experimenteller Kenntnisse mit Hypothesen arbeiten mußten. Es ist nun ohne weiteres ersichtlich, daß diese Schwierigkeiten sich auf das Vielfache steigern, sobald man eben mit Abweichungen von der Norm zu tun hat. So wahrscheinlich es also theoretisch ist, daß eine große Reihe von Stoffwechselerkrankungen mit Fermentstörungen zu tun haben, so wenig ist darüber Sicheres bekannt. Die Stoffwechselkrankheiten können, von vornherein betrachtet, entweder darauf beruhen, daß der normale Abbau der Körperstoffe nicht bis zu Ende geführt wird, so daß Stoffe im Haus-

halt des Körpers erhalten bleiben, die sonst in der Norm weiter abgebaut und verbrannt werden. Dadurch kann ebensowohl eine Störung in der Ökonomie eintreten, weil eben die geforderte physiologische Ausnutzung der Nährstoffe gehemmt wird; es können aber auch andererseits Stoffe zurückbleiben, die durch ihre bloße Anwesenheit als Gifte oder pathologische Reize wirken und dadurch ihrerseits wieder das ganze Getriebe verwirren. Wir haben guten Grund anzunehmen, daß ein Teil auch derjenigen Abbauprodukte, die ganz in der Norm auf der Linie zwischen den Nährstoffen und den letzten Ausscheidungsstoffen für den Körper stehen, nicht gleichgültig, sondern Gifte sind. Da sie aber unter normalen Umständen sehr schnell weiter verändert und zerstört werden, so sind sie stets nur in sehr geringer Menge vorhanden und können keinen Schaden stiften. Wenn sie sich aber anhäufen, so kann dies zu abnormen Erscheinungen Anlaß geben. Genau dasselbe wäre der Fall, wenn durch Störungen in der Fermentwirtschaft Stoffe im Körper entstehen, die sich sonst überhaupt nicht bilden, daß also der Abbau mangels der richtigen und richtig wirksamen Fermente in falsche Wege gerät. Auch dieses scheint vorzukommen. Drittens ist noch der Fall möglich, daß sich die Fermentvorgänge in einzelnen Organen über das Maß des normalen Umfanges heraus erstrecken, daß sie also sozusagen ihre Befugnisse überschreiten und anstatt dem Zellhaushalt zu nützen, durch Zerstörung von Zellsubstanz schädlich wirken. Dies scheint in der Tat bei einigen pathologischen Prozessen der Fall zu sein. Unter der Einwirkung verschiedener Gifte, namentlich des Phosphors, des Arsens und einiger Bakterien tritt eine Einschmelzung lebender Substanz in gewissen Organen in solchem Umfange ein, daß sie zu schweren Störungen führt. Diese Erscheinungen, die besonders an der Leber beobachtet werden können, erinnern ganz lebhaft an das Bild der Autolyse des nach dem Tode entnommenen Organes, wie wir es S. 39 näher geschildert haben; und es scheint sich hier tatsächlich um genau dasselbe zu handeln, daß nämlich die sonst normale Koordination der einzelnen Fermente durchbrochen ist; daß sich ein schrankenloses Wirken insbesondere der proteolytischen Fermente entfaltet, und damit lebende Substanz in einem Umfange eingeschmolzen wird, der über das Maß des Normalen weit hinausragt und natürlich zu schweren Störungen Anlaß gibt.

In Gegensatz dazu treten also, wie erwähnt, die Fälle, wo ein Mangel oder ein gänzliches Fehlen gewisser Fermentwirkungen die Ursache von Krankheiten werden sollte. So kennen wir z. B. eine sehr wichtige Störung des Stoffwechsels der Kernsubstanz, der Nukleine, einen Symptomenkomplex, den wir als Gicht bezeichnen. Bekanntlich ist das am leichtesten erkennbare Symptom der Gicht eine Ablagerung von Harnsäure an verschiedenen Stellen des Körpers, die auch mit einem übermäßig großen Gehalt von Harnsäure im Blute einhergeht. Es ist nun außerordentlich plausibel, dafür anzunehmen, daß eben das harnsäurezerstörende Ferment in den Organen seinen Dienst versagt; daß also überschüssige Mengen von Harnsäure im Körper zurückbleiben, die nicht schnell genug entfernt werden können, und daß damit das Bild der Gicht erklärt sei. Indessen liegt diese Erklärung anscheinend noch viel zu sehr an der Oberfläche. Es ist hier nicht der Ort, auf die außerordentlich schwierigen und noch recht unklaren Probleme der Gichtpathologie einzugehen; es sei eben nur erwähnt, daß man mit der bloßen Annahme eines Fermentmangels absolut nicht auskommt.

Nicht viel anders schließlich steht die Frage bei einer der wichtigsten Stoffwechselkrankheiten, dem Diabetes, der Zuckerharnruhr. Auch hier glaubte man vor 20 Jahren schon schnell damit fertig zu sein, daß man annahm, es handle sich hier um ein Versagen des glykolytischen Fermentes in den Organen. Wir haben nun S. 66 auseinandergesetzt, wie außerordentlich schwierig die Frage des glykolytischen Fermentes schon in der Norm ist, und auch hier müssen wir uns damit begnügen, zu sagen, daß mit der Annahme eines Fehlens oder Mangels des glykolytischen Fermentes der Symptomenkomplex und die pathologischen Störungen beim Diabetes noch lange nicht erklärt sind. Selbst wenn wir uns über die Schwierigkeiten wegsetzen würden und sagen, daß in allen Organen tatsächlich ein zuckerzerstörendes Ferment existiert, so tritt uns hier doch noch als größtes und bisher völlig ungeklärtes Problem die Aufgabe entgegen, die überragende Rolle aufzuklären, welche das Pankreas in der ganzen Physiologie und Pathologie des Zuckerstoffwechsels spielt. Man muß nun hier leider konstatieren, daß wir nach fast 30jähriger intensivster und mühevollster Arbeit kaum über den klassischen Grundversuch von v. Mering und Minkowski herausgekommen sind, die zeigten,

daß Hunde von tötlichem Diabetes befallen werden, wenn man ihnen das Pankreas exstirpiert. Die Tatsache also, daß das Pankreas für den Zuckerstoffwechsel unentbehrlich, ist gegeben; aber wie und in welcher Weise die ganze Regulierung des Zuckerstoffwechsels erfolgt, und in welchem Zusammenhang der spontan eintretende Diabetes des Menschen mit dieser Pankreasfunktion steht, ist bisher noch unbekannt. Mancherlei Hypothesen hat man dafür aufgestellt, doch keine hat einen durchschlagenden Erfolg erzielt, und es ist hier nicht der Ort, auf diese von unserem eigentlichen Thema abliegende Frage näher einzugehen. Für uns genügt die Konstatierung, daß es bisher nicht gelungen ist, einen lückenlosen Kausalnexus zwischen einem etwaigen Mangel eines Fermentes und dem Auftreten von Zucker im Harn, d. h. also einer unvollständigen Verbrennung dieses Nährstoffes im Körper zu ziehen.

Noch viel weniger wissen wir von den anderen Stoffwechselanomalien in ihrer Beziehung zu Fermenten. Einen großen Teil der Störungen des Stoffwechsels hat man überhaupt noch kaum unter diesem Gesichtspunkt betrachtet: es sind dies die Prozesse, die man als Störungen der inneren Sekretion bezeichnet. Die innere Sekretion ist die Regulierung des Stoffwechsels mit Hilfe chemischer Substanzen, die in bestimmten Organen gebildet werden und die zum Teil auf dem Umwege über die Nervenbahnen gewissermaßen die ganze Organisation, das Ineinandergreifen der einzelnen Organe überwachen, an der richtigen Stelle hemmend, an der anderen fördernd einwirken, damit das ganze Getriebe seine physiologischen Funktionen restlos erfüllt. Inwieweit alle diese Wechselbeziehungen irgend etwas mit den Stoffwechselfermenten zu tun haben, ist ein Gebiet, das zukünftiger Forschung wohl noch reiche Früchte liefern wird. Es ist sehr wohl möglich, daß ein großer Teil eben gerade dieser Hemmungen und Förderungen des Zellstoffwechsels einzelner Organe zum Zwecke der allgemeinen Ausgleichung und Organisierung tatsächlich darauf beruht, daß diese Reiz- oder Hemmungsstoffe auf die Zellfermente wirken, ihre Tätigkeit befördern oder einschränken; man könnte sogar sagen, daß es nach unseren ganzen modernen Ansichten über den Stoffwechsel wahrscheinlich ist, aber positives und exaktes Material ist darüber noch nicht aufzufinden. Wenn wir also noch nicht einmal über die Bedeutung der normalen Stoffe der inneren Sekretion für die Fermentwirkungen in den Zellen

Kenntnisse haben, so liegt es auf der Hand, daß wir noch viel weniger Positives aussagen können über die Störungen dieser Prozesse, also über die Frage, welche Bedeutung die Störungen der Stoffwechselfermente etwa bei der Fettsucht, bei der Basedowschen Krankheit, beim Kretinismus usw. haben.

Wir wollen auch auf diese absolut unreifen Dinge hier nicht näher eingehen und uns nur noch einem einzigen Punkte zuwenden, nämlich den sogenannten Abwehrfermenten.

Unter dem Namen der Abwehrfermente hat in den letzten Jahren eine Gruppe von Fermenten eine besonders große Popularität und Berühmtheit erlangt, und zwar vor allem durch die Forschungen Emil Abderhaldens, der ihnen auch den Namen verliehen hat. Es handelt sich um Fermente verschiedener Natur und Wirkung, die in der Norm nicht vorhanden sind und nur gelegentlich in der Blutbahn auftreten, wenn fremdartige Substanzen in die Blutbahn hineingelangen.

Man hat schon vor längerer Zeit in dem Serum mancher Tiere geringe Mengen von Fermenten aufgefunden, namentlich solche, die Eiweißkörper zu spalten imstande sind. In anderen Fällen wurden diese Fermente ganz vermißt, und es war nicht recht Klarheit darüber zu gewinnen, unter welchen Bedingungen diese Fermente vorkommen und unter welchen nicht.

Speziell für die Untersuchung dieser eiweißspaltenden Fermente ging eine wichtige Anregung von den Forschungen über die sogenannte Präzipitinreaktion aus. Man lernte erkennen, daß in die Blutbahn eingeführte fremdartige Eiweißsubstanzen dort nicht gleichgültig sind, sondern als ein Reiz wirken, der zur Ausbildung von Antikörpern, eben den sogenannten Präzipitinen, Anlaß gibt. Im Gegensatz zu den früheren Anschauungen, daß genuine Eiweißkörper keine Giftstoffe für fremde Organismen sind, wurde hier zweifellos der Nachweis geführt, daß jedes körperfremde Eiweiß eben in den inneren Körpersäften eines anderen Organismus nichts zu suchen hat, dort als Reiz wirkt und mithin entfernt werden muß. Da man etwas später dann auch den Nachweis führen konnte, daß ein Teil dieses künstlich in die Blutbahn eingeführten fremdartigen Eiweißes jedenfalls nicht wieder im Harn ausgeschieden, somit zerlegt und wahrscheinlich auch verbraucht wird, so stieß man auf ein ganz neues Problem, daß nämlich auch in der Blutbahn eine Art Verdauung stattfinden

müßte, ein Begriff, wie er zuerst scharf von Oppenheimer und Michaelis geprägt worden ist. Zu einer Verdauung in der Blutbahn gehören aber proteolytische Fermente, und damit gewannen jene geringfügigen Quantitäten von eiweißspaltenden Fermenten, die man schon vorher in der Blutbahn aufgefunden hatte, eine ganz neue und, wie es scheint, recht erhebliche Wichtigkeit. Es ist dann diese Frage in größter Breite von Abderhalden und seinen Schülern untersucht worden, und ihre Erforschung hat zu außerordentlich interessanten Resultaten geführt, wenn auch die Lehre Abderhaldens nicht in ihren letzten Konsequenzen allseitig bestätigt werden konnte.

Abderhalden ging zunächst von der Tatsache aus, daß absolut normales Blut keine proteolytischen Fermente enthält. Führt man aber einem Versuchstier fremdartiges Eiweiß oder selbst abgebautes Eiweiß mit fremdartigen Peptonen zu, so treten plötzliche derartige eiweiß- bzw. peptonspaltenden Fermente im Blute auf. Diese Tatsache ist an den verschiedensten Versuchstieren und mit den verschiedensten Eiweißkörpern und Peptonen festgestellt worden. Abderhalden konnte auch weiterhin den Nachweis führen, daß auch andere Stoffe, die man in die Blutbahn einführt, zur Produktion bzw. zum Auftreten spezifischer Blutfermente Anlaß geben. So bestätigte er die schon früher von Weinland gemachte, aber ziemlich unbeachtet gebliebene Beobachtung, daß nach der Einführung von Rohrzucker in die Blutbahn eines Tieres das spezifische rohrzuckerspaltende Ferment, die Invertase, im Blut auftritt, und anscheinend treten auch stärkespaltende Fermente, wenn auch geringfügiger Intensität, nach Injektion von Stärke in die Blutbahn auf. Indessen stehen diese Befunde an Wichtigkeit gegenüber dem Nachweis eiweißspaltender Fermente der Blutbahn weit zurück.

Diese Fermente haben wohl zweifellos den Zweck, fremde Substanzen, die in der Blutbahn kreisen, in diesem Falle also speziell fremdartige Eiweißkörper soweit abzubauen, bis ihre Abbauprodukte, wie wir S. 11 des näheren ausgeführt haben, ihre spezifische Eigenschaft vollkommen verlieren und zu unspezifischen und mithin nicht mehr giftigen Stoffen zerlegt worden sind. Es ist also tatsächlich eine Art Verdauung in der Blutbahn, wie dies schon früher vermutet worden ist. Weil diese Fermente die Eigenschaft haben, die Schädlichkeiten, die durch die Anwesen-

heit von fremden giftigen Stoffen im Blute entstehen können, abzuwehren, so hat sie Abderhalden mit dem Namen der Abwehrfermente bezeichnet.

Woher diese Fermente stammen, ist nicht klar ersichtlich. Eine Quelle scheinen jedenfalls die Blutkörperchen, und zwar in erster Linie die weißen Blutkörperchen zu sein. Man hat in ihnen, übrigens auch in den roten, sehr wirksame eiweißspaltende und peptonspaltende Fermente nachgewiesen, und es ist wohl sehr wahrscheinlich, daß bei dem Eindringen körperfremder Substanz in die Blutbahn diese Fermente aus den weißen Blutkörperchen mobilisiert werden, sei es nun, daß unter der Reizwirkung weiße Blutkörperchen zerfallen und dabei ihre Fermente frei werden, sei es, daß sie von den lebenden Zellen abgegeben werden. Jedenfalls spielen auch bei diesen Prozessen der Abwehr von Schädlichkeiten die Leukocyten eine ganz ähnliche Rolle, wie sie sie bei der Abwehr von eingedrungenen zelligen Schädlingen, insbesondere von Bakterien und fremden Blutkörperchen ausüben. Daneben ist freilich eine andere Quelle der Fermente nicht auszuschließen, nämlich daß sie aus den Organen des Körpers stammen. Diese Fragen sind noch sehr unklar und auch im übrigen nicht von wesenswichtiger Bedeutung.

Die erste wichtigste Rolle dieser Abwehrfermente ist also die, eingedrungene, vollkommen körperfremde Substanzen eiweißartiger Natur unschädlich zu machen und zu zerlegen. Abderhalden hat nun aber in neuerer Zeit seinen Befunden eine ungemein viel breitere und biologisch ganz außerordentlich interessante Basis zugrunde gelegt, und gerade diese Forschungen sind es, die so ungeheures Aufsehen erregt haben. Abderhalden behauptet nämlich, daß auch dann spezifische Abwehrfermente im Blute auftreten, wenn zwar nicht körperfremdes, aber blutfremdes Eiweiß in die Blutbahn gelangt, d. h. wenn das Eiweiß irgend welcher anderen Organe desselben Individuums durch irgend welche pathologischen Momente in der Blutbahn erscheint. Wenn also z. B. irgend ein pathologischer Vorgang es bewirkt, daß plötzlich Leberzellen mit ihrem spezifischen Lebereiweiß in die Blutbahn des eigenen Organismus verschleppt werden, so sollen auch für dieses Lebereiweiß spezifische Abwehrfermente in Tätigkeit treten. Am bekanntesten sind Abderhaldens Arbeiten geworden durch seine Angabe, daß auch bei der Schwangerschaft spezi-

fische Abwehrfermente sich bilden. Die Vorstellung, die dieser Idee zugrunde liegt, ist folgende: Während der Schwangerschaft entwickelt sich ein Organ mit einem ganz spezifischen Eiweiß, nämlich die Placenta (Mutterkuchen). Das Placentareiweiß ist nach der Ansicht Abderhaldens von allen übrigen Organeiweißen verschieden, zum mindesten aber jedenfalls verschieden von den Eiweißkörpern in der Blutbahn. Gelangen nun während der Schwangerschaft auf irgend eine Weise Bestandteile dieses Placentareiweißes in die Blutbahn, so bilden sich eben dagegen Abwehrfermente aus. Nun ist es eine von den Gynäkologen schon seit längerer Zeit aufgestellte Behauptung, daß tatsächlich Bestandteile der Placenta während des Verlaufes der Schwangerschaft auch auf normale Weise in die Blutbahn gelangen, indem sich einzelne der sogenannten Chorionzotten loslösen und durch die Blutbahn verschleppt werden sollen. Wenn auch diese Ansicht durchaus nicht von allen Frauenärzten anerkannt worden ist, so paßt sie doch vorzüglich zu den Abderhaldenschen Befunden, wenn Abderhalden behauptete, daß er in fast allen Fällen von Schwangerschaft bei Mensch und Tier schon von der frühesten Zeit an bis in die letzte Zeit hinein Abwehrfermente im Blute nachweisen kann, die sich gegen das Placentareiweiß richten.

Und nun kommt die erstaunlichste und in neuerer Zeit heftig umstrittene weitere Konsequenz der Abderhaldenschen Ansicht. Er behauptet nämlich, daß diese Fermente nicht nur proteolytische Fermente im allgemeinen sind, sondern daß sie sich ganz haarscharf spezifisch ausschließlich auf das Placentareiweiß einstellen und nur dieses abzubauen imstande sind. Abderhalden hat nun in logischer Konsequenz dieser Ansicht seine Theorie dahin vervollständigt, daß, wenn nunmehr auf irgend einem Wege das Eiweiß anderer Organe in die Blutbahn gelangt, sich auch dann wieder nicht nur proteolytische Fermente im allgemeinen, sondern ganz spezifisch gerichtete proteolytische Fermente ausbilden sollen. Daß Organeiweiß in die Blutbahn gelangt, kann, von willkürlicher Einfuhr abgesehen, nur dann erfolgen, wenn sich Krankheitsprozesse in diesen Organen abspielen oder wenn sich an ihnen Wucherungsprozesse ausbilden. Nun behauptet Abderhalden, daß dies in der Tat der Fall ist, daß also die Abwehrfermente sich je nachdem verschieden gestalten, ob durch Degenerationsvorgänge im Gehirn Gehirneiweiß oder durch Leberkrankheiten

Lebereiweiß, oder ob schließlich, was praktisch ebenfalls von größter Wichtigkeit ist, das Eiweiß irgend welcher im Körper sich bildender fremdartiger Neubildungen, also Krebse oder Sarkome, in die Blutbahn gelangt. Abderhalden will auf diesem Wege geradezu eine neue Diagnostik der inneren Organerkrankungen schaffen, indem die von ihm ausgearbeiteten Methoden den Kliniker in den Stand setzen sollen, je nach der Natur der auftretenden Abwehrfermente diagnostische Schlüsse auf krankhafte Vorgänge in den inneren Organen zu ziehen. Wenn also das Serum einer Frau Placentareiweiß abbaut, dagegen Karzinomeiweiß oder Ovarialeiweiß nicht, so soll die Diagnose einer Schwangerschaft gesichert sein. Baut ein anderes Serum Karzinomeiweiß ab, andere Eiweißstoffe nicht, so soll damit die Diagnose Karzinom zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht sein usw.

Abderhalden hat für diese Forschungen mehrere Arten von Methodik ausgearbeitet, die nach seiner Meinung Fehlerquellen auszuschließen imstande sind. Eine große Anzahl namentlich klinischer Arbeiten haben seine Ansichten bestätigt. Es darf indessen nicht verschwiegen werden, daß von anderer Seite auch sehr wichtige und begründete Angriffe gegen den neueren Ausbau der Abderhaldenschen Lehre vorgebracht worden sind. Diese Einwände betreffen in erster Linie seine Methode; sie behaupten, daß nach seiner Methode nicht mit Sicherheit möglich ist, eine absolut spezifische Wirkung der verschiedenen Fermente einwandfrei nachzuweisen und von einer unspezifischen Wirkung einfacher proteolytischer Fermente zu unterscheiden. Die Einwände behaupten in Konsequenz davon, daß es mithin nicht erwiesen ist, daß sich tatsächlich Abwehrfermente so absolut sicherer Natur, wie sie Abderhalden postuliert, in der Blutbahn auffinden lassen. In bezug auf diese Frage muß noch daran erinnert werden, daß die Fermente, die nach der willkürlichen Injektion wirklich fremder Eiweißsubstanzen und Peptone auftreten, durchaus nicht diesen streng spezifischen Charakter tragen, sondern, wie Abderhalden selbst in seinen ersten Arbeiten nachgewiesen hat, auf mehrere solcher fremdartigen Stoffe gleichmäßig einwirken können. Naturgemäß hat Abderhalden diese Einwände nicht ohne weiteres hingenommen, sondern hat sich bemüht, die Gründe, die gegen seine Methode vorgebracht worden sind, durch erneute Nachprüfungen und Vorschläge zur Verbesserung zu beseitigen. Man

kann indessen nicht sagen, daß ihm dies absolut sicher gelungen ist. Bei aller Anerkennung seiner außerordentlich scharfsinnigen und methodisch mühevollen Arbeiten muß man doch sagen, daß der eine Punkt, nämlich die Frage der absoluten Spezifität der Abwehrfermente in der Blutbahn, noch nicht aus der Diskussion herausgekommen und mithin noch als zweifelhaft zu betrachten ist. Für die allgemeine biologische Auffassung der Abwehrfermente ist aber dieser Punkt auch nicht von so außerordentlicher Wichtigkeit. Wenn es auch für den Kliniker von erfreulicher Bedeutung und weittragendem Werte wäre, wenn er durch eine einfache Serumreaktion tiefsitzende Krankheiten der inneren Organe erkennen könnte, so ist doch die strenge Spezifität für das rein biologische Problem von untergeordneter Wichtigkeit. Denn hierbei handelt es sich ja nur darum, daß die Abwehrfermente in der Lage sein sollen, fremdartige Substanzen, die in die Blutbahn eingedrungen sind und hier schädlich wirken, durch Abbau und Zerstörung zu beseitigen; und für diesen Zweck ist eine strenge Spezifität, die sich immer nur gerade auf einen einzigen Eiweißkörper bestimmter Provenienz richtet, durchaus nicht vonnöten und würde nur eine größere und überflüssige Komplikation im biologischen Mechanismus bedingen. Wenn wir annehmen, daß bei allen Reizen durch fremdartige Eiweißsubstanzen, die in die Blutbahn eindringen, sich jedesmal dasselbe Ferment ausbildet, das aber in der Lage ist, alle diese fremden Substanzen zu zerstören, so würde dem rein biologischen Zweck vollkommen genügt sein. Im übrigen ist noch zu bedenken, daß zum mindesten alle jene eiweißspaltenden Fermente, die wir in den Sekreten kennen, und auch diejenigen, die wir aus den Leukocyten erhalten können, durchaus keine spezifische Wirkung aufweisen, sondern alle Eiweißkörper spalten, die überhaupt einer fermentativen Beeinflussung zugänglich sind. Eine relativ weitgehende Spezifität, wenn auch durchaus nicht so weit gehend, wie sie Abderhalden für seine Abwehrfermente postuliert, finden wir ausschließlich bei den Zellfermenten der Organe selbst, wie sie in dem Problem der Autolyse uns zu Händen kommen. Bei diesen scheint allerdings das Leberferment im wesentlichen nur Lebereiweiß, das Lungenferment im wesentlichen nur Lungeneiweiß abzubauen. Wenn sich also die Abderhaldenschen Befunde im weitesten Sinne bestätigen sollten, so wären wir auch mit großer Wahrscheinlich-

keit gezwungen, für die Herkunft dieser Fermente die Organzellen selbst heranzuziehen. Wir müßten mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß ein Ferment der Blutbahn, das imstande ist, Placentareiweiß abzubauen, aus der Placenta selbst stammt; wir müßten dann weiterhin annehmen, daß mit dem Absterben der verschleppten fremden Zelle selbst auch gleichzeitig die Zellfermente frei werden, die die Eiweißkörper der in das Blut gelangten fremden Zellen zerstören. Der ganze Vorgang wäre dann also als eine Art autolytischer aufzufassen, nur daß der Prozeß sich nicht an dem eigentlichen Sitze des Organs abspielt, sondern an versprengten Zellen desselben Organs an einem anderen Orte, nämlich in der Blutbahn. Insofern hat also die Frage der Spezifität auch eine gewisse Bedeutung für die Frage nach der Herkunft dieser sogenannten Abwehrfermente.

Wie wir sehen, sind also auf diesem Gebiete noch verschiedene wichtige Fragen ungelöst geblieben. Wenn wir aber bedenken, daß die ganze Bearbeitung dieses Themas erst wenige Jahre alt ist, so werden wir uns der Hoffnung hingeben dürfen, daß man in kurzer Zeit auch über diese bisher noch strittigen Punkte zur Klarheit gelangen dürfte. Unter allen Umständen ist die Entstehung und die Wirksamkeit der sogenannten Abwehrfermente eine der interessantesten biologischen Anpassungen, die wir kennen, und auch hier tritt wieder die Bedeutung der Fermente für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge in helles Licht. Hier handelt es sich zwar nicht darum, im normalen Stoffwechsel entscheidend mitzuwirken, aber es handelt sich gerade darum, Abweichungen von der Norm, die unter Umständen schädlich auf das Gesamtgetriebe einwirken können, zu beseitigen, Schädlinge, die eindringen, zu vernichten und dadurch den normalen Ablauf der Lebensvorgänge vor Störungen zu schützen.

Wenn man schon einmal den Begriff der Abwehrfermente gebildet hat, so ist an sich kein Grund vorhanden, ihn nicht auch etwas weiter zu fassen und auch alle jene nicht gerade seltenen Fälle hineinzubeziehen, wo die Fermente im Stoffwechsel dahin gehend eine Rolle spielen, daß sie durch Beseitigung pathologischer Bildungen zu den Heilungsprozessen im Körper beitragen. In solchen Prozessen spielen vor allen Dingen eiweißspaltende Fermente unter Umständen eine sehr wichtige Rolle. Als ein typisches Beispiel seien die Vorgänge bei der krupösen

Lungenentzündung genannt. Hier findet sich bekanntlich in der Lunge ein sehr dichtes, aus geronnenen Eiweißkörpern bestehendes Exsudat; und es heißt nun, dieses beseitigen, soll eine völlige Heilung der Krankheit erfolgen. Diese Beseitigung geschieht nun durch Einschmelzung der Eiweißmassen mit Hilfe von Proteasen, die wahrscheinlich in der Hauptsache von Leukocyten geliefert werden. Jedenfalls stellt sich dieser Prozeß ganz ähnlich dar wie die Autolyse der Gewebe. Ähnliche Vorgänge, wenn auch wohl nur selten in so umfangreichem Maße, sind auch unter anderen Umständen zu verzeichnen, wenn es sich darum handelt, pathologische Gewebsneubildungen zu entfernen. Ein besonders wichtiger Fall, der zwar im klinischen Sinne kein Krankheitsprozeß ist, physiologisch sich aber immerhin auf die Entfernung eines nicht normalen Gewebes richtet, sind die umfangreichen Rückbildungsprozesse, die nach der Entbindung sich an dem ungeheuer vergrößerten Uterus abspielen; auch hier tritt eine ganz typische Autolyse des Gewebes ein, indem die gewucherten Muskelmassen der Auflösung durch Proteasen verfallen, bis das Organ wieder zur Norm zurückgekehrt ist.

Besonders interessant ist ferner die Rolle der Zellfermente bei der Pathologie der bösartigen Geschwülste. Die Krebse und Sarkome verfügen über ganz außerordentlich wirksame und merkwürdigerweise auch in der Art ihrer Wirkungen von den normalen Zellfermenten abweichende Proteasen. Es finden deshalb auch in allen Fällen an diesen bösartigen Neubildungen umfangreiche Einschmelzungs- und Zerfallsvorgänge statt. Und es ist nicht unwahrscheinlich, daß das Bild der schweren Erkrankung und des rapiden Kräfteverfalls, das mit solch bösartigen Tumoren einhergeht, wenigstens zum Teil durch Giftstoffe bedingt ist, die sich bei diesem rapiden Abbau bilden. In einigen Fällen kommt es sogar zu einer Selbstvernichtung, einer völligen Auflösung und damit einer Heilung der bösartigen Tumoren, die übrigens bei Mäusetumoren gar nicht so selten ist. Daß diese Neubildungen sehr wirksame Fermente enthalten, geht auch aus der eigentümlichen Erscheinung hervor, daß diese Fermente sich in der Blutbahn verbreiten und dort ihrerseits nun als Reiz wirken, auf den der Körper mit der Ausbildung eines spezifischen Schutzstoffes, eines Antifermentes reagiert, so daß man das Auftreten gesteigerter Antifermentbildung im Blut geradezu als ein diagno-

stisches Zeichen für versteckte bösartige Geschwülste benutzt. Das Interessanteste aber und für die Frage einer Heilung der Tumoren Wichtigste ist die Tatsache, daß es anscheinend Mittel gibt, um die Intensität dieser eiweißspaltenden Zellfermente derartig zu steigern, daß nun tatsächlich unter der Einwirkung des eigenen Fermentes eine völlige und definitive Zerstörung der Tumorsubstanz eintritt. Diese Tatsache liegt den außerordentlich interessanten Versuchen von August v. Wassermann einerseits, von Neuberg und Caspari andererseits zugrunde, die in einer Reihe von metallischen Giften Stoffe fanden, die in ganz spezifischer Weise die autolytischen Fermente der Mäusetumoren so in ihrer Energie steigerten, daß binnen kurzer Zeit die Tumoren völlig verschwanden. Dabei werden ganz ausschließlich die Proteasen des Karzinoms aktiviert, während die normalen Körperzellen bzw. ihre Fermente durchaus unbeeinflußt bleiben. Völlige Heilungen sind nur an Tiertumoren erzielt worden; bei menschlichen Karzinomen sind in einigen Fällen zwar erhebliche Rückbildungsvorgänge, aber keine Heilungen gesehen worden.

Literatur.

Carl Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. 4. Aufl. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1913.

Carl Neuberg, Zuckerumsatz in der Zelle. Jena, G. Fischer, 1913.

Bach, Oxydationsprozesse in der lebenden Substanz. Oppenheimers Handbuch der Biochemie, Ergänzungsband. Jena, G. Fischer, 1913.

E. Abderhalden, Abwehrfermente. 4. Aufl. Berlin, J. Springer, 1914.

Bisher erschienene Hefte
der
Sammlung Vieweg

Heft 1. Dr. Robert Pohl und Dr. P. Pringsheim-Berlin: *Die lichtelektrischen Erscheinungen.* Mit 36 Abbildungen. M. 3,—.

Heft 2. Dr. C. Freiherr von Girsewald-Berlin-Halensee: *Peroxyde und Persalze.* M. 2,40.

Heft 3. Diplomingenieur Paul Béjeuhr-Charlottenburg: *Der Blériot-Flugapparat und seine Benutzung durch Pégoud vom Standpunkte des Ingenieurs.* Mit 26 Abbildungen. M. 2,—.

Heft 4. Dr. Stanislaw Loria-Krakau: *Die Lichtbrechung in Gasen als physikalisches und chemisches Problem.* Mit 3 Abbildungen und 1 Tafel. M. 3,—.

Heft 5. Professor Dr. A. Gockel-Freiburg i. d. Schweiz: *Die Radioaktivität von Boden und Quellen.* Mit 10 Abbildungen. M. 3,—.

Heft 6. Ingenieur D. Sidersky-Paris: *Brennereifragen: Kontinuierliche Gärung der Rübensäfte. — Kontinuierliche Destillation und Rektifikation.* Mit 24 Abbildungen. M. 1,60.

Heft 7. Hofrat Professor Dr. Ed. Donath und Dr. A. Gröger-Brünn: *Die flüssigen Brennstoffe, ihre Bedeutung und Beschaffung.* Mit 1 Abbildung. M. 2,—.

Heft 8. Geh. Reg.-Rat, Professor Dr. Max B. Weinstein-Berlin: *Kräfte und Spannungen. Das Gravitations- und Strahlenfeld.* M. 2,—.

Heft 9/10. Geh. Reg.-Rat, Professor Dr. O. Lummer-Breslau: *Verflüssigung der Kohle und Herstellung der Sonnentemperatur.* Mit 50 Abbildungen. M. 5,—.

Heft 11. Dr. E. Przybyllok: *Polhöhen-Schwankungen.* Mit 8 Abbildungen. M. 1,60.

Heft 12. Professor Dr. Albert Oppel-Halle a. S.: *Gewebekulturen.* Mit 32 Abbildungen. M. 3,—.

Heft 13. Dr. Wilhelm Foerster-Berlin: *Kalenderwesen und Kalenderreform.* M. 1,60.

Heft 14. Dr. O. Zoth-Graz: *Über die Natur der Mischfarben auf Grund der Undulationshypothese.* Mit 3 Textfiguren und 10 Kurventafeln. M. 2,80.

Bisher erschienene Hefte
der
Sammlung Vieweg

ferner:

Heft 15. Dr. Siegfried Valentiner-Clausthal: *Die Grundlagen der Quantentheorie in elementarer Darstellung.* Mit 6 Abbildungen. M. 2,60.

Heft 16. Dr. Siegfried Valentiner-Clausthal: *Anwendung der Quantenhypothese in der kinetischen Theorie der festen Körper und der Gase. In elementarer Darstellung.* Mit 4 Abbildungen. M. 2,60.

Heft 17. Dr. Hans Witte-Wolfenbüttel: *Raum und Zeit im Lichte der neueren Physik.* Mit 17 Abbildungen. M. 2,80.

Heft 18. Dr. Erich Hupka-Tsingtau: *Die Interferenz der Röntgenstrahlen.* Mit 33 Abbildungen und 1 Doppeltafel in Lichtdruck. M. 2,60.

Heft 19. Prof. Dr. Robert Kremann-Graz: *Die elektrolytische Darstellung von Legierungen aus wässerigen Lösungen.* Mit 20 Abbildungen. M. 2,40.

Heft 20. Dr. Erik Liebreich-Berlin: *Rost und Rostschutz.* Mit 22 Abbildungen. M. 3,20.

Heft 21. Prof. Dr. Bruno Glatzel-Berlin: *Elektrische Methoden der Momentphotographie.* Mit dem Bild des Verfassers und 51 Abbildungen. M. 3,60.

Heft 22. Prof. Dr. med. et phil. Carl Oppenheimer-Berlin: *Stoffwechselfermente.* M. 2,80.

Heft 23. Dr. Alfred Wegener-Marburg: *Die Entstehung der Kontinente und Ozeane.* Mit 20 Abbildungen. M. 3,20.

Heft 24. Dr. W. Fahrion-Feuerbach-Stuttgart: *Die Härtung der Fette.* Mit 4 Abbildungen. M. 3,—.

Manufactured by
GAYLORD BROS. Inc.
Syracuse, N. Y.
Stockton, Calif.